AÉCIO FLÁVIO TEIXEIRA DE GÓIS

Progressão da aterosclerose coronária entre os grupos diabéticos e não diabéticos avaliada pela coronariografia, em portadores de doença multiarterial, submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou angioplastia

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armino Hueb

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Góis, Aécio Flávio Teixeira de

Progressão da aterosclerose coronária entre os grupos diabéticos e não diabéticos avaliada pela coronariografia, em portadores de doença multiarterial, submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou angioplastia / Aécio Flávio Teixeira de Góis. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Avanço da doença 2.Diabetes mellitus 3.Aterosclerose
4.Revascularização miocárdica 5.Angioplastia

USP/FM/SBD-190/07

*“O segredo de progredir é começar.
O segredo de começar é dividir as tarefas árduas e
complicadas em tarefas pequenas e fáceis de executar
e depois começar pela primeira”*

Mark Twain

“A disciplina é a parte mais importante do êxito”

Truman Capote

*“Só sabemos com exatidão
quando sabemos pouco;
adquirindo-se conhecimentos,
instala-se a dúvida”*

Goethe

Dedicatória

Aos meus pais, **Jorge e Rivanda**,

razão da minha existência, fonte de amor e segurança,
exemplos de responsabilidade, de honestidade e que
estão sempre à disposição da minha felicidade...

À minha irmã **Luciana**,

aquela com quem posso contar e que, na minha
caminhada na pós-graduação, está sempre a cuidar
dos meus pais.

Ao Prof. Dr. Whady Hueb,

Um mestre, um médico, um pesquisador, um ser humano, um exemplo a ser sempre seguido. É um grande privilégio conviver no dia-a-dia com um ser humano tão iluminado, que me dá lições cotidianas de como ser um mestre, médico, pesquisador e ser humano no sentido literal da palavra.

Agradecimentos

À **Neuza Helena Moreira Lopes**, por me haver aberto o caminho para a pós-graduação no InCor e por me haver ensinado os primeiros passos da pesquisa médica.

À **Eliana Olímpio Lima**, por sua extrema importância no desenvolvimento desta tese, participando ativamente de todas as suas etapas, e por toda sua atenção, amizade e carinho.

À **Julia Fukushima**, por sua atenção e amizade durante a execução da análise estatística desta tese e por todos os ensinamentos ao longo desses anos, sendo uma companhia agradável em inúmeros momentos deste trabalho.

À **Myrthes Emi Takiuti**, uma amiga que, juntamente com toda a família MASS, sempre me ajudou no período da pós-graduação

À **Gisele Nassar**, por todo o seu carinho, profissionalismo e atenção na revisão deste texto.

À equipe de pós-graduação do InCor: **Juliana Lattari Sobrinho**, **Eva Malheiros Guiss de Oliveira**, **Neusa Rodrigues Dini**, pelo carinho, profissionalismo e atenção dispensada durante o período de realização deste trabalho.

Às amigas **Solange Aparecida Martins** e **Teresa Cristina Lopes Romio**, pelo carinho e amizade em todas as fases da pós-graduação.

Aos meus residentes da UNIFESP e a toda a equipe da UTI do pronto socorro da UNIFESP, por sempre me estimularem no crescimento profissional.

Ao **Prof. Carlos Vicente Serrano**, pelas excelentes sugestões oferecidas durante a Aula de Qualificação.

Aos **professores Paulo Moffa e Paulo Roberto Dutra**, por suas sugestões durante a Aula de Qualificação.

A **Marcelo Lessi de Mello**, um grande amigo e companheiro que sempre me acolheu, pelo carinho e paciência durante a elaboração desta tese.

Essa tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de siglas

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	22
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
3.1 Seleção de pacientes	25
3.2 Critérios para a inclusão	26
3.3 Critérios para a não inclusão	27
3.4 Intervenção terapêutica	28
3.5 Critérios para o diagnóstico da progressão da aterosclerose	29
3.6 Análise estatística	31
4 RESULTADOS	32
5 DISCUSSÃO	57
5.1 A progressão angiográfica	58
5.2 A progressão e as intervenções	63
5.3 O diabetes <i>mellitus</i>	66
5.4 A progressão no diabético com intervenções	68
6 CONCLUSÕES	72
7 ANEXOS	74
8 REFERÊNCIAS	90

Listas

SIGLAS

ARTS:	<i>Arterial Revascularization Trial Study</i>
BARI:	<i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation</i>
CAMELOT:	<i>Comparison of Anlodipine versus Enalapril to Limitation of Thrombosis</i>
CASS:	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
CLAS:	<i>Cholesterol Lowering Atheros Study</i>
DAIS:	<i>The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study</i>
EAST:	<i>Emory Angioplasty Versus Surgery Study</i>
ERA:	<i>Estrogen Reposition Atherosclerosis Study</i>
INTACT:	<i>International Nifedipine Trial on Antiatheroscleratic Therapy</i>
MARS:	<i>Monitored Atherosclerosis Regression Study</i>
MASS:	<i>The Medicine, Angioplasty Surgery Study</i>
NHANES:	<i>First National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIH:	<i>National Institute of Health</i>
PLAC:	<i>Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries</i>
POSCH:	<i>Program on the Surgiral Control of Hyperlipidemia</i>
PSC:	<i>Prevention of Coronary Stenosis Study</i>
REGRESS:	<i>Regression Evaluation Statin Study</i>
REVERSAL:	<i>Reversing Atherosclerosis with Agressive Lipid Loweing</i>
SAS:	<i>Statistical Analysis System</i>

ABREVIATURAS

AIT:	Ataque Isquêmico Transitório
ATC:	Angioplastia Transluminal Coronária
AVC:	Acidente Vascular Cerebral
CD:	Coronária Direita (Artéria)
CF:	Classe Funcional
CX:	Circunflexa (Artéria)
DA:	Descendente Anterior (Artéria)
DAC:	Doença Arterial Coronariana
DM:	Diabetes <i>Mellitus</i>
FEVE:	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
GTT:	Teste de Tolerância à Glicose
HAS:	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL:	<i>High Density Lipoprotein</i>
IAM:	Infarto Agudo do Miocárdio
IECA:	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
LDL:	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MMP-e:	<i>Matrix</i> Metaloproteinase
RCM:	Revascularização Cirúrgica do Miocárdio
SCAM:	Molécula de Adesão Intercelular Solúvel
TE:	Teste Ergométrico
VCAM:	Molécula de Adesão Vascular

TABELAS

Tabela 1 -	Características basais dos diabéticos (DM) e não diabéticos (NDM) do estudo MASS II	34
Tabela 2 -	Modalidades terapêuticas iniciais em grupo de pacientes diabéticos e não diabéticos no estudo MASS II	35
Tabela 3 -	Óbitos nos pacientes diabéticos e não diabéticos no estudo MASS II, durante o seguimento de cinco anos	36
Tabela 4 -	Eventos clínicos nos pacientes diabéticos e não diabéticos no estudo MASS II, durante o seguimento de cinco anos	36
Tabela 5 -	Características demográficas dos pacientes diabéticos e não diabéticos no estudo da progressão angiográfica coronariana	38
Tabela 6 -	Modalidades terapêuticas dos pacientes no estudo da progressão	39
Tabela 7 -	Progressão angiográfica da aterosclerose coronariana em diabéticos e não diabéticos, durante o seguimento de cinco anos	40
Tabela 8 -	Progressão da aterosclerose angiográfica coronariana em não diabéticos segundo o tipo de tratamento, durante o seguimento de cinco anos	41
Tabela 9 -	Progressão da aterosclerose angiográfica coronariana em diabéticos segundo o tipo de tratamento, durante o seguimento de cinco anos	41
Tabela 10 -	Progressão da aterosclerose em diabéticos e não diabéticos, submetidos à angioplastia, com progressão no território da artéria coronária direita.....	45
Tabela 11 -	Progressão da aterosclerose em diabéticos e não diabéticos submetidos à angioplastia, com progressão no território da artéria descendente anterior.....	46
Tabela 12 -	Análise multivariada dos fatores envolvidos na progressão da doença coronária por pacientes	47
Tabela 13 -	Progressão da aterosclerose angiográfica coronária segundo o tipo de tratamento por vasos	48

Tabela 14-	Progressão da aterosclerose angiográfica coronária segundo o tipo de tratamento no território da artéria descendente anterior por vaso	48
Tabela 15-	Análise multivariada para progressão angiográfica coronariana por vaso	50
Tabela 16 -	Progressão por nível de obstrução coronariana em vasos de pacientes não diabéticos, durante o seguimento de cinco anos	52
Tabela 17 -	Progressão por nível de obstrução coronariana em vasos de pacientes diabéticos, durante o seguimento de cinco anos.....	53

FIGURAS

Figura 1 - Prevalência de diabetes em pacientes submetidos a cirurgia, angioplastia e tratamento clínico no estudo MASS II	35
Figura 2 - Frequência de óbitos entre grupos de intervenção com e sem diabetes no estudo MASS II	37
Figura 3 - Incidência de progressão entre diabéticos e não diabéticos nos grupos de intervenção	42
Figura 4 - Incidência de progressão relacionada com o número de artérias – Angioplastia.....	43
Figura 5 - Incidência de progressão relacionada com o número de artérias – Cirurgia.....	43
Figura 6 - Incidência de progressão relacionada com o número de artérias – Clínico	44
Figura 7 - Incidência de progressão de artérias – Geral.....	44
Figura 8 - Evolução da aterosclerose por vaso em diabéticos e não diabéticos	50
Figura 9 - Progressão por nível de obstrução coronariana em vasos de pacientes não diabéticos, durante o seguimento de cinco anos	51
Figura 10 - Progressão por nível de obstrução coronariana em vasos de pacientes diabéticos, durante o seguimento de cinco anos	52
Figura 11 - Progressão por número de vasos com obstrução maior que 70% em não diabéticos avaliados por angiografia coronária, seguidos durante cinco anos.....	53
Figura 12 - Progressão por número de vasos com obstrução maior que 70% em diabéticos avaliados por angiografia coronária, seguidos durante cinco anos.....	54
Figura 13 - Frequência do número de enxertos em pacientes diabéticos e não diabéticos, no estudo da progressão angiográfica coronária	55
Figura 14 - Evolução da progressão dos enxertos (diabéticos e não diabéticos) no estudo da progressão, durante o seguimento de cinco anos	55

Resumo

Góis AFT. *Progressão da aterosclerose coronária entre os grupos diabéticos e não diabéticos avaliada pela coronariografia em portadores de doença multiarterial submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou angioplastia*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 105 p.

Introdução: Estudos clínicos e epidemiológicos têm revelado aumento do risco de doença coronária nos pacientes portadores de diabetes *mellitus*. A progressão da aterosclerose coronária documentada angiograficamente é identificada e utilizada com frequência na prática clínica. Entretanto, o seu significado prognóstico ainda é pouco conhecido. Neste estudo, analisamos o significado dessa progressão em uma amostra de pacientes diabéticos e não diabéticos, portadores de doença arterial coronária e submetidos ao tratamento clínico, angioplastia ou cirurgia. **Métodos.** Foram avaliados 392 pacientes com cineangiocoronariografia inicial e após cinco anos de seguimento. A progressão foi definida como o surgimento de uma nova lesão ou o aumento em cerca de 20% de uma lesão prévia. A identificação da progressão foi realizada em pacientes submetidos previamente aos tratamentos clínico, cirúrgico e angioplastia. A progressão da doença foi analisada nos territórios correspondentes das artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita. A amostra englobou um grupo de 138 pacientes diabéticos e 254 pacientes não diabéticos. Dos 392 pacientes da amostra, formaram-se os seguintes grupos de intervenção: RCM (n=136) - 57 diabéticos e 79 não diabéticos; ATC (n=146) - 42 diabéticos e 104 não diabéticos; TM (n=110) - 38 diabéticos e 72 não diabéticos. Também se analisou também o percentual de progressão da doença, correlacionando-a com os fatores de risco e com a necessidade de novas intervenções. **Resultados.** Não se observou nenhuma diferença entre os grupos diabéticos e não diabéticos quanto à idade, sexo, HAS, tabagismo e distúrbios lipídicos. Além disso, não se demonstraram diferenças de progressão nesta amostra, quando comparados o grupo dos diabéticos e o de não diabéticos; entretanto, quando estratificados por intervenção, observou-se menor progressão da doença nos pacientes do grupo cirúrgico com diabetes *mellitus* (69,7%, $p=0,014$). Por outro lado, observou-se maior progressão no território das artérias descendente anterior (71,5%) e coronária direita (64,3%) dos pacientes diabéticos submetidos à angioplastia ($p=0,024$, $p=0,047$). **Conclusão.** Os resultados deste estudo permitiram concluir que, em cinco anos, o diabetes *mellitus* não impôs maior progressão angiográfica da doença aterosclerótica quando se compararam os grupos de pacientes diabéticos e de não diabéticos. Entretanto, a análise dos pacientes diabéticos submetidos a ATC revelou significativo aumento da progressão da doença nos territórios da coronária direita e da descendente anterior. Por outro lado, os pacientes diabéticos do grupo cirúrgico apresentaram menor progressão da doença.

Descritores: 1.Avanço da doença 2.Diabetes *mellitus* 3.Aterosclerose 4.Revascularização miocárdica 5.Angioplastia

Summary

Góis AFT. *Progression of coronary atherosclerosis in diabetic and non diabetic patients assessed by coronariography with multivessel coronary artery disease undergone to clinical treatment, CABG or PCI* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 105 p.

Background: Epidemiologic and clinical studies have shown an increased risk of coronary artery disease (CAD) among patients with diabetes mellitus (DM). Angiographic progression of coronary atherosclerosis is frequently observed in clinical practice and is used as an end-point in clinical trials; however, its prognostic significance is unclear. In this study, we prospectively analyzed the angiographic progression in diabetic and nondiabetic patients treated by medication, angioplasty or surgery. **Methods:** At baseline and 5-year follow-up angiograms were obtained in 392 randomized patients. Progression was defined as an increase in diameter of stenosis by >20% of at least one coronary lesion. We tried to assess the coronary disease progression in the clinical, surgical, and angioplasty groups in the LAD, LCX, and RCA arteries in diabetic (n=138) and nondiabetic patients (n=254). A total of 392 subjects randomly assigned to CABG (n=136), 57 diabetic and 79 non diabetic, PCI (n=146), 42 diabetic and 104 non diabetic or medical treatment (n=110), 38 diabetic and 72 non diabetic. Also, we analyzed the relation of the rate of progression with morbidity and the need for an additional intervention. **Results:** No significant differences in relation to age, sex, hypertension, smoking, or lipid disorders were observed between the groups. Furthermore, no differences concerning CAD progression were shown when diabetic and nondiabetic subject were compared. However, when the type of treatment was stratified, the surgery group had less progression in the diabetic group (69.7% p =0.014). On the other hand, more progression in the PCI group was observed in RCA (64.3 %) and LAD (71.5%) territories in diabetic group (p=0.047; p=0.024). No relation was found between progression and the rate of events in both groups. **Conclusion:** Diabetes was not associated with greater progression of CAD in patients with stable CAD and preserved ventricular function during 5-year follow-up. However, the diabetic patients who underwent PCI had more progression of CAD compared with nondiabetic subjects in RCA and LAD territories. The surgery group shown less progression of the disease in the diabetic group

Descriptors: 1. Progression 2. Diabetes *mellitus* 3. Atherosclerosis 4. CABG 5. Angioplasty

Introdução

Considerada inicialmente um processo degenerativo, resultado do acúmulo de lipídios e debris necróticos na parede arterial, a aterosclerose é, contemporaneamente, descrita como uma condição dinâmica e multifatorial cujo resultado final é o acúmulo de células musculares lisas dentro da camada íntima do vaso. Nesse processo, além das células musculares lisas, estão envolvidos macrófagos, linfócitos-T, colágeno, fibras elásticas, *proteinoglicans* e lipídios na forma de colesterol esterificado ^(1,2). De evolução lenta, ou rapidamente progressiva, e com períodos de aparente estagnação do processo, a progressão da aterosclerose é habitualmente identificada na vigência de um evento clínico, resultado de uma desestabilização de placa de ateroma, da dinâmica do vaso, ou de ambas ^(3,4).

A progressão da aterosclerose coronariana ocorre, em geral, de forma silenciosa ou é, esporadicamente, associada a eventos aqui chamados de síndrome isquêmica aguda. Essa condição tem sido considerada como forte preditora de risco cardiovascular. Todavia, estudos sobre esse tema têm encontrado dificuldades para estabelecer a correlação entre o grau de estenose vascular e o risco de progressão da enfermidade o que reflete na incidência de eventos ⁽⁵⁾. Por outro lado, achados de anatomia patológica têm sugerido que o aumento da vulnerabilidade da placa pode ser

considerado um fator determinante para a progressão da aterosclerose. Nesse contexto, a demonstração da ativação de células endoteliais, de monócitos e também de macrófagos na dinâmica da aterogênese permite atribuir um papel importante à vulnerabilidade da placa, com sua conseqüente participação na progressão da aterosclerose. Além disso, as moléculas de adesão, expressas na superfície das células endoteliais, sugerem uma importante participação nesse processo ^(6,7).

Para o aprofundamento de tal questão, vários estudos estão em andamento na tentativa de relacionar os marcadores inflamatórios e as moléculas de adesão com a progressão da aterosclerose ⁽⁷⁾. De fato, Zouridakis e colaboradores propuseram a existência de marcadores fortemente relacionados com a progressão da aterosclerose e cuja participação poderia culminar com o surgimento da síndrome isquêmica aguda. Nesse processo, estão incluídas a Neopterina, a MMP-9 (*Matrix Metaloproteinase 9*), SCAM (Molécula de Adesão Intercelular Solúvel) proteína C reativa, dentre outras ⁽⁶⁾. Na mesma direção, Yamamoto e colaboradores contribuíram com a compreensão do fenômeno da progressão, revelando que uma outra molécula de adesão, a VCAM (Molécula de Adesão Vascular), está fortemente relacionada com a progressão da aterosclerose ⁽⁷⁾.

Estudos de biologia molecular vêm tentando relacionar as mutações genéticas com a progressão da aterosclerose, logrando, contudo, resultados conflitantes. De fato, estudos do genótipo da Apolipoproteína-E não identificaram relação entre a progressão ou a regressão da aterosclerose ⁽⁸⁾,

como também o estudo do polimorfismo QR 192 do gene da paraoxonase ⁽⁹⁾. Por outro lado, a mutação C 242T da variante p22 ox, encontrada na parede do vaso em estado redox, é admitida como fortemente associada à progressão da aterosclerose coronariana ⁽¹⁰⁾.

A transferência desse conhecimento para a prática clínica enfrenta dificuldades de comparação. Isso posto, marcadores prognósticos utilizados em estudos clínicos objetivando correlacionar a progressão da aterosclerose com um pior prognóstico têm mostrado resultados controversos ⁽¹¹⁻²²⁾. Razões metodológicas estão implicadas nessas dificuldades de compreensão ou de correlação clínica.

Nesse contexto, estudos iniciais que buscam encontrar tais respostas foram conduzidos em pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC), documentada pela angiografia e com seguimento clínico de longo prazo, e encontraram forte relação entre a progressão da aterosclerose e morte cardiovascular, quando comparados com aqueles sem progressão ^(2,23). Um estudo semelhante, que tinha por objetivo examinar essa correlação, o POSCH (*Program on the Surgical Control of Hyperlipemia*), conduzido por Braunwald e colaboradores, encontrou forte relação entre a progressão da aterosclerose e a incidência de morte. No seguimento clínico de 6,7 anos, e no reestudo de três anos, encontrou-se significativa incidência de morte cardíaca ou de todas as causas naqueles que demonstraram progressão, comparados com os que tiveram menor volume angiográfico de progressão ($p < 0,001$) ^(2,24).

Outros estudos, realizados para comparar a progressão angiográfica da aterosclerose e diferentes intervalos de tempo entre a realização dos angiogramas, não constataram, todavia, relação entre a incidência de eventos e a progressão da enfermidade ^(4,5). Resultado semelhante foi encontrado por Kramer e colaboradores ^(5,25) em uma amostra de dois grupos de pacientes submetidos a angiogramas com intervalos médios de 48,8 meses *versus* 29,6 meses. Nesse estudo, os pacientes com menor tempo de evolução exibiram menor grau de progressão da aterosclerose do que aqueles com maior tempo. Nesses trabalhos, foram considerados somente os pacientes que sobreviveram a um novo estudo ou aqueles que não foram vitimados por um ataque cardíaco não fatal ou, então, não sofreram intervenção cirúrgica. Em contrapartida, Moise ⁽¹³⁾ encontrou forte relação entre a progressão e a incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM). Nesse estudo, além do viés discutido nos trabalhos anteriores, os autores não levaram em conta o grau de estenose encontrado no primeiro angiograma. Para complicar ainda mais esse raciocínio, o estudo CLAS (*Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study*) informou que pacientes portadores de estenose moderada na artéria coronária exibiram maior incidência de eventos do que aqueles com estenose mais grave ⁽⁵⁾.

Devido à dificuldade de se estabelecerem preditores confiáveis de progressão da aterosclerose, vários estudos buscaram nos fatores de risco da enfermidade uma correlação com sua progressão ⁽²⁵⁾. Estudos iniciais do *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) sugeriram que o diabetes *mellitus* e níveis plasmáticos elevados de colesterol total estavam relacionados com

uma maior progressão da aterosclerose, facilitando, assim, a oclusão do vaso ⁽²⁰⁾.

Outro estudo, o CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limitations of Thrombosis*), indicou uma ocorrência maior da progressão da enfermidade nos pacientes com pressão diastólica maior que 100 mmHG. Não encontrou, entretanto, correlação com a progressão de outros fatores de risco. Somente níveis séricos da relação LDL/HDL foram preditores de progressão da aterosclerose ^(26,27).

Resultados consistentes entre a concentração de lipoproteínas e risco de progressão da aterosclerose parecem bem estabelecidos. Vários estudos têm demonstrado que a redução dos níveis de LDL-colesterol pode diminuir o risco de incidência de DAC e também da progressão angiográfica da doença. Níveis elevados de HDL-colesterol parecem ter relação inversa com a doença e relação positiva forte com níveis elevados de triglicérides. Tal premissa levou Philips e colaboradores a desenvolverem um trabalho que relacionou as lipoproteínas plasmáticas com a progressão da aterosclerose, indicando que níveis remanescentes de triglicérides, independentemente da elevação ou não do HDL plasmático, eram fortes preditores da progressão da aterosclerose ⁽²²⁾. Estudos bastante consistentes sobre a progressão da aterosclerose, o DAIS (*The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study*) e o PLAC 1 trial (*Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries*) demonstraram que partículas pequenas e densas de LDL estavam associadas à progressão da doença e que, quando os níveis dessa fração

alcançavam 30 mg/dl, o risco de progressão tornava-se nove vezes maior (28,29).

Ainda procurando estabelecer os fatores de risco como preditores da progressão da aterosclerose, vários estudos foram realizados em pacientes diabéticos com o objetivo de relacionar o diabetes com a progressão da aterosclerose (15-30). Tais estudos identificaram forte relação entre o diabetes e a progressão da aterosclerose. Não conseguiram, contudo, relacionar a síndrome metabólica em mulheres diabéticas no climatério com eventos coronarianos nem com a progressão da aterosclerose, tanto nas artérias coronárias como nas carótidas. Por outro lado, Raichen e colaboradores identificaram progressão da aterosclerose em pacientes diabéticos tabagistas e sedentários, comparados com os do grupo de controle (38).

Waters e colaboradores, admitindo que quanto mais precoce a instalação da aterosclerose, mais rápida é a sua evolução, encontraram diferenças significativas ($p=0,001$) quando compararam a evolução da enfermidade nos pacientes mais jovens e naqueles mais velhos, constatando ser mais rápida nos primeiros. Não conseguiram, todavia, correlacionar a evolução com os fatores de riscos da doença (2). A mesma relação foi mostrada na série de Kramer e colaboradores, na qual encontraram maior progressão nos pacientes com idade inferior a 50 anos do que naqueles com idade superior a 50 anos (2,4). Outro estudo, o INTACT (*International Nifedipine Trial on Anti-Atherosclerotic Therapy*), de Lichtlen *et al.*, não levando em conta a idade, encontrou, em estudos angiográficos sucessivos, uma lenta progressão da doença: 18,7% pacientes/ano e 7%

estenoses/ano. Além disso, encontrou regressão angiográfica de 4,1% pacientes /ano e 1,2% estenoses / ano. A progressão foi mais presente com o surgimento de novas estenoses nos seguimentos arteriais sem lesões angiográficas aparentes do que nas estenoses antigas. Demonstrou-se, nesse estudo, que o uso de tabaco teve forte influência no surgimento das lesões, enquanto a hipercolesterolemia interferiu na progressão da placa ⁽¹⁷⁾.

Em nosso meio, há estudos sobre a evolução clínica de pacientes com doença multiarterial coronária com indicação formal para a revascularização, pacientes que, recusando o procedimento, tiveram acompanhamento clínico regular com controle sintomático da doença. Após oito anos de seguimento, foram submetidos a um estudo cinecoronariográfico que revelou maior predominância de surgimento de novas placas de ateromas do que aumento no grau das antigas estenoses arteriais. Tal fenômeno foi interpretado, na época, como uma remodelação da placa e crescimento autolimitado, permitindo, assim, a estabilização do quadro clínico ⁽³⁵⁾.

A velocidade da evolução da aterosclerose foi testada em pacientes que mudaram seus hábitos de vida. O estudo de Schnler e colaboradores ⁽²⁸⁾ indicou que os pacientes que praticavam atividades físicas sistemáticas e faziam dietas com baixo teor de gorduras tiveram uma progressão mais lenta do que o grupo de controle. A maior ingestão de fibras, de grãos e também de cereais, foi fortemente relacionada com a menor progressão da aterosclerose em mulheres no climatério ⁽³⁴⁾. Na mesma linha, o ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*) trial e o estudo conduzido por

Herriton e colaboradores ^(35,36), em pesquisas com mulheres na menopausa com doença multiarterial coronária e em reposição hormonal, não conseguiram correlacionar a regressão, ou mesmo a diminuição da progressão da aterosclerose, e a incidência de eventos após tal controle.

Uma outra condição, que ainda provoca grandes debates, é a regressão da placa de aterosclerose. A esse respeito, vários estudos têm demonstrado que o controle rigoroso do colesterol total, bem como a manutenção do LDL-colesterol em níveis séricos baixos, podem retardar a progressão da aterosclerose ^(37,38). Drogas redutoras de colesterol, tais como as estatinas, foram usadas com o objetivo de baixar os níveis de colesterol e, conseqüentemente, retardar a progressão da enfermidade. Nesses estudos, encontrou-se uma relação positiva entre a diminuição de eventos e a diminuição dos níveis de LDL-colesterol. Não conseguiram, todavia, estabelecer uma relação com a progressão da doença ⁽²¹⁾. Outros estudos, entretanto, relacionaram uma menor progressão e um menor número de eventos coronarianos com o uso da pravastatina: PLAC-I e o REGRESS ^(21,22). Além desses estudos, o PSC Study (*Prevention of Coronary Stenosis Study*), desenvolvendo uma pesquisa em pacientes com DAC e normocolesterolêmicos, relatou que pacientes em uso de pravastatina durante cinco anos apresentaram uma evolução menor da aterosclerose, quando comparados com os pacientes do grupo de controle ^(39,100).

O seguimento clínico de 9,4 anos de pacientes em uso de pravastatina, comparados com o grupo placebo, indicou uma relação significativa entre a menor incidência de eventos e a progressão mais lenta

da doença. Com o reforço afirmativo desses resultados, o REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) trial, administrando doses de 80 mg *versus* 40 mg de pravastatina, obteve um expressivo resultado na diminuição da progressão e mesmo regressão da placa, nos pacientes que receberam doses mais elevadas de pravastatina (37,39).

No mesmo sentido, porém com fármacos diferentes, o DAIS (*Diabetes Atherosclerosis Intervention Study*) relatou menor progressão da doença nos pacientes em uso de fenofibrato, quando comparados com o grupo placebo (29).

Por outro lado, a progressão da aterosclerose nos enxertos arteriais e venosos, bem como nas artérias coronárias nativas, tem sido considerada um fator potencial limitante do prognóstico da cirurgia de revascularização cirúrgica do miocárdio (RCM). Entretanto, fatores relacionados com diferentes técnicas cirúrgicas, diferentes tipos de enxertos e diferentes graus de diâmetros arteriais e venosos, dificultam a análise da progressão da aterosclerose nos enxertos e também nas artérias coronárias revascularizadas. Deve-se lembrar ainda que o curso silencioso da enfermidade pode levar a um retardo da investigação e, conseqüentemente, a um desconhecimento da evolução da doença. Como complicador, a oclusão do segmento proximal da artéria que recebeu o enxerto foi considerada, inicialmente, como uma progressão da enfermidade. Além disso, a progressão da aterosclerose em graus diferentes, em enxertos venosos ou arteriais no mesmo paciente, bem como o surgimento de novas

lesões em artérias não tratadas, contrastando com a ausência de lesões no segmento arterial distal ao enxerto, contribuem para dificultar o entendimento da complexa análise da progressão da aterosclerose em pacientes que receberam RCM.

Dessa forma, estudos destinados a identificar os fatores determinantes da evolução da aterosclerose, encontraram diferenças na evolução da doença em artérias coronárias tratadas e nas artérias nativas⁽⁴⁰⁾.

De fato, o EAST *study* (*Emory Angioplasty versus Surgery Study*) realizou um estudo com 298 pacientes encaminhados para cirurgia ou angioplastia⁽⁴⁰⁾. Após três anos de seguimento, 18 % dos pacientes do grupo angioplastia e 21 % do grupo cirurgia desenvolveram pelo menos uma estenose significativa em um vaso nativo. Além disso, 14 % dos pacientes foram vitimados por eventos cardiovasculares relacionados com a progressão. Também houve relação entre a progressão da aterosclerose e a hipertensão arterial e LDL-colesterol.

Devido a condições não muito claras, a artéria coronária direita é a mais envolvida na progressão da aterosclerose⁽¹⁷⁾. Entretanto, o CASS encontrou uma significativa incidência de progressão na artéria descendente anterior⁽²⁰⁾. A progressão e a oclusão nas artérias revascularizadas foram mais acentuadas do que nas artérias nativas. Nessa amostra, detectou-se uma incidência cinco vezes maior de progressão nas artérias revascularizadas, quando comparadas com as artérias com estenose luminal não revascularizadas. Nesse estudo e em outras análises^(16,17,31), foi

considerado como progressão da aterosclerose o segmento proximal da artéria que recebeu o enxerto. Há que se considerar que a anastomose aorto-coronária cria condições hemodinâmicas facilitadoras para a oclusão, cabendo, pois, reflexões sobre o real papel da aterogênese nesse processo (16,17,20,31).

A comparação entre a progressão da enfermidade coronariana em pacientes submetidos à revascularização e em pacientes tratados clinicamente não é linear e não há consenso sobre tal questão na literatura. Enquanto o CASS relatou maior progressão nos pacientes tratados através de cirurgia, Gensini e colaboradores mostraram que a progressão foi maior no grupo clínico ⁽¹⁹⁾. Em contrapartida, Istcortz e colaboradores não encontraram diferenças na taxa de progressão entre os grupos clínico e cirúrgico (26,27,31,41,42,43).

Com o surgimento do emprego de enxertos arteriais, criou-se a expectativa de melhor durabilidade dos efeitos dessa opção. De fato, estudos de longo prazo identificaram estenose ou oclusão dos enxertos arteriais de apenas 8% e perviabilidade de 90-95% ⁽⁴¹⁾. Além disso, a patência do enxerto arterial foi determinante no melhor prognóstico a longo prazo para pacientes diabéticos, quando comparados com os não diabéticos e também com enxertos venosos ^(44,45). As duplas pontes arteriais foram ainda mais eficazes do que os duplos enxertos venosos e de melhor prognóstico nos pacientes diabéticos ⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾. Cabe sublinhar que a maioria dos estudos que buscaram identificar a progressão da aterosclerose, em

pacientes operados, avaliam também a artéria que recebeu o enxerto. Torna-se desnecessário enfatizar o grau de viés implicado nessa análise.

O mesmo dilema se apresenta em relação aos pacientes submetidos às intervenções percutâneas. São poucos os estudos que procuraram identificar a progressão da aterosclerose em pacientes submetidos à angioplastia. Essa escassez de estudos decorre do interesse dos pesquisadores em conhecer o resultado final da intervenção na placa de ateroma, em especial no grupo dos diabéticos.

O diabetes *mellitus* tornou-se uma grave ameaça à saúde humana. Tem-se observado que cresceu a prevalência do diabetes, fato que pode ser atribuído, em parte, ao envelhecimento da população e ao aumento da obesidade e do sedentarismo ⁽⁴⁹⁾. O diabetes *mellitus* é uma doença em expansão no Brasil e no mundo. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Diabetes, a estimativa atual é de dez milhões e trezentos mil casos de diabetes no Brasil, com 7,7% da população apresentando intolerância à glicose ⁽⁵²⁾.

O diabetes *mellitus*, tanto do tipo 1 quanto do tipo 2, é um forte fator de risco para o desenvolvimento de Doença Arterial Coronária (DAC) e Acidente Vascular Cerebral (AVC). De todos os casos de falecimento de pacientes diabéticos, 80% são devidos à aterosclerose, enquanto que, entre os não diabéticos, essa taxa é de 30%. Um grande estudo norte-americano de coorte NHANES I (*First National Health and Nutrition Examination Survey*), do NIH (*National Institute of Health*), revelou que a mortalidade por causas cardíacas está diminuindo na população norte-americana em geral,

numa taxa muito maior do que entre os indivíduos diabéticos. No período, o que ocorreu foi um aumento da mortalidade de mulheres diabéticas por doenças cardíacas. Apesar de o número de eventos cardiovasculares ter diminuído entre diabéticos adultos nos últimos anos, o risco total de eventos cardiovasculares entre eles continua sendo duas vezes maior do que entre os indivíduos não diabéticos ^(49-52,101).

O manejo dos pacientes diabéticos com DAC envolve tanto mudanças de hábitos de vida como estratégias farmacológicas e de revascularização ^(45,50). Nos últimos anos, houve muitos avanços no tratamento médico para pacientes com DAC. Aspirina, betabloqueadores, estatinas e inibidores da ECA têm sido administrados rotineiramente. Esses agentes podem resultar em benefícios clínicos não só para o tratamento da isquemia, como também para a estabilização das placas ateroscleróticas e a inibição da trombose ou prevenção contra a ocorrência de eventos coronários agudos ⁽⁵³⁾.

Os procedimentos de revascularização coronariana são uma terapia muito importante em pacientes com DAC e resultam tanto em alívio dos sintomas como em resolução da mortalidade em certas condições anatômicas específicas. Evidências colhidas por estudos clínicos prospectivos, randomizados e bem estruturados, sugerem que a revascularização cirúrgica é mais vantajosa em relação à sobrevida, quando comparada com terapia exclusivamente medicamentosa, para pacientes sintomáticos com lesão de tronco da coronária esquerda ou para pacientes com doença coronária multiarterial com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) diminuída. Além disso, a revascularização cirúrgica resulta

em melhora dos sintomas, comparada com a terapia medicamentosa, em pacientes com doença coronária multiarterial e função sistólica do ventrículo esquerdo normal. Apesar de nenhum desses estudos iniciais estar voltado especificamente para pacientes diabéticos, análises de subgrupos desses estudos indicam que os pacientes diabéticos representam maior risco de morte cardíaca e complicações isquêmicas do que os não diabéticos. Indicam ainda que, apesar de ser maior o risco cirúrgico, os diabéticos apresentavam maiores benefícios da revascularização a longo prazo do que pacientes não diabéticos ⁽⁴⁸⁾.

Nas duas últimas décadas, realizaram-se importantes estudos clínicos randomizados para pacientes com DAC a fim de se estabelecer qual a melhor estratégia para revascularização miocárdica: cirurgia ou angioplastia.

Há um consenso generalizado de que tanto a cirurgia como a angioplastia resultam em frequência semelhante de óbitos e IAM nos pacientes dessas amostras. O desvio mais notável dessas observações foi destacado em uma subanálise do projeto BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), em que se notou sobrevida estatisticamente significativa em favor da cirurgia de revascularização do miocárdio para pacientes diabéticos quando comparados com o grupo de angioplastia. Nesse estudo com 1829 pacientes, os 347 pacientes diabéticos que foram submetidos à cirurgia tiveram uma taxa de sobrevida de cinco anos, maior, quando se compara, do que aquela alcançada pelo grupo de angioplastia (80,6% *versus* 65,5% respectivamente) ⁽⁵⁴⁾.

A mortalidade hospitalar geral, nesse estudo, foi semelhante para os dois grupos (0,6% angioplastia e 1,2% para cirurgia). Além disso, o grupo cirúrgico apresentou menor percentual de novas intervenções e menor percentual de episódios de angina. Tais resultados surpreendentes levaram a recomendar a cirurgia de revascularização do miocárdio como estratégia preferencial para pacientes diabéticos com doença coronária multiarterial ⁽⁵⁴⁾.

Entretanto, o registro do estudo BARI (que inclui pacientes recrutados nos mesmos centros clínicos participantes e que foram considerados elegíveis para a pesquisa, mas não foram randomizados por diversas razões) não revelou diferenças de sobrevivência a longo prazo entre os pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio e aqueles submetidos à angioplastia ⁽⁵⁵⁾. A taxa de mortalidade após sete anos foi idêntica nos dois grupos. Como consequência desses resultados conflitantes, permanece a controvérsia sobre qual o método de revascularização mais apropriado para pacientes diabéticos com doença coronária multiarterial ^(54,55).

Num registro de 2766 intervenções coronárias consecutivas em diabéticos, no norte da Nova Inglaterra, observou-se que a cirurgia alcançou um benefício significativo em relação à mortalidade quando comparado com a angioplastia ⁽⁵⁶⁾.

Em relação à capacidade de se conseguir uma revascularização miocárdica completa, a cirurgia oferece nítida vantagem em comparação com a angioplastia. Tal vantagem resulta da incapacidade dos procedimentos com cateter para intervir nas oclusões crônicas, nas

suboclusões, nas bifurcações, nas estenoses difusas e no tronco da artéria coronária esquerda.

Nos pacientes diabéticos, a angioplastia com balão é associada à alta incidência de reestenoses, o que pode explicar os resultados do estudo randomizado BARI ⁽⁵⁷⁾. Na mesma direção, Kip e colaboradores ⁽⁵⁸⁾ relataram um maior número de novos procedimentos após uma estratégia inicial empregando angioplastia com balão e revascularização incompleta planejada. Essa limitação técnica pode constituir uma diretriz importante para futuras abordagens intervencionistas por cateter. Van Belle *et al.* ⁽⁵⁹⁾ relataram que, em pacientes diabéticos, essa taxa maior de reoclusão/reestenose, subsequente à angioplastia com balão, estava associada à maior mortalidade.

Além disso, as estratégias de angioplastia com balão podem estar associadas a uma taxa maior de progressão da aterosclerose coronária em artérias tratadas ou não tratadas, ou a uma menor proteção contra eventos isquêmicos quando novas lesões ateroscleróticas surgem ou se rompem, sendo que ambas podem constituir fatores importantes da morbidade e mortalidade de longo prazo, associados a DAC e diabetes *mellitus* ⁽⁵⁷⁾.

A cirurgia tem uma natureza mais agressiva do que a angioplastia, com envolvimento geral de múltiplos órgãos. Portanto, essa morbidade característica da cirurgia pode tornar-se proibitiva para certos grupos de pacientes por impor uma reabilitação prolongada que contribui para degradar significativamente várias funções e órgãos, inclusive a função neuropsíquica, o que pode ocorrer de forma temporária ou permanente ⁽⁶⁰⁾.

Muitas das limitações técnicas da angioplastia com balão foram suplantadas nos últimos anos pelos implantes de *stents* coronários. A implantação de *stents* é mais previsível, oferece resultado angiográfico mais confiável numa ampla gama de lesões e tem sido associada a menor número de reestenose em muitos subgrupos de lesões ⁽⁶¹⁾. A vantagem da implantação dos *stents* em relação à angioplastia com balão, na prevenção da reestenose angiográfica e também na necessidade de repetição dos procedimentos de revascularização, pode ser aplicável aos diabéticos ⁽⁶²⁾. Desse modo, estima-se que os pacientes diabéticos tenham um risco de reestenose significantivamente mais alto, tanto após angioplastia com balão quanto após a implantação de *stents*, conforme sugerido por todos os estudos clínicos prévios sobre reestenose ^(63,64).

Nesse sentido, o estudo ARTS (*Arterial Revascularization Trial Study*) comparou os resultados da implantação agressiva de *stents* com a cirurgia em 1205 pacientes com doença coronária multiarterial e revelou que não havia diferenças significativas com relação aos óbitos, IAM ou AVC; um ano após o procedimento, o subgrupo diabético do ARTS apresentou uma taxa maior de eventos cardíacos em comparação com o grupo cirúrgico ⁽⁶⁵⁾.

Os tratamentos indicados para redução da proliferação neo-íntima e/ou remodelação geométrica arterial pós-procedimentos de angioplastia ⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾ devem reduzir a incidência de reestenoses e a necessidade de procedimentos repetidos de revascularização. Uma vez que a implantação de *stents* elimina o processo de remodelação ⁽⁶⁸⁾ objetivo principal da prevenção da reestenose, esta prótese tornou-se útil na prevenção da

hiperplasia neo-intimal ⁽⁶⁸⁾. O processo de proliferação neo-íntima é extremamente exagerado nos pacientes diabéticos, conforme revelado por imagens seqüenciais de ultra-sonografia intravascular ^(66,67), especula-se que fatores mitogênicos e proliferativos podem exercer um papel importante na gênese dessa condição. Em nosso meio, pacientes portadores de diabetes *mellitus* foram considerados como tendo um fator prognóstico independente para desenvolver reestenose intra *stent* repetitiva.

As cirurgias convencionais de revascularização miocárdica têm experimentado melhora nos índices de morbidade e mortalidade perioperatórias. O emprego de enxertos arteriais, tais como o da artéria mamária interna, para realização de anastomoses mostrou ser mais vantajoso do que a utilização de anastomoses com veias safenas, pela maior durabilidade do conduto arterial ⁽⁵⁵⁾. A patência da artéria mamária foi associada a maior sobrevivência nos pacientes diabéticos em relação aos não diabéticos com uso da artéria mamária como anastomose para a artéria descendente anterior ⁽⁷⁰⁾. As taxas de obstrução dos enxertos em diabéticos foram maiores que nos pacientes não diabéticos. Os duplos enxertos biarteriais com as artérias mamárias internas mostraram ser ainda mais vantajosos para a sobrevivência do que as pontes combinadas com veias ^(69,71). Todavia, o uso de duplos enxertos biarteriais com as artérias mamárias internas em pacientes diabéticos continua sendo motivo de controvérsias por causa do aumento do risco potencial de infecção na incisão do esterno ⁽⁷²⁾.

A disfunção neurológica continua sendo uma complicação devastadora da cirurgia de revascularização do miocárdio, especialmente

para diabéticos ⁽⁵⁸⁾. O diabetes é o maior fator preditor isolado de mortalidade durante ataque isquêmico e é também um fator de risco importante de AVC durante a cirurgia de revascularização do miocárdio. Uma análise do grupo de Estudos de Revascularização Arterial demonstrou uma incidência de 6,3% de AVC em pacientes diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, comparada com uma incidência de 1,2% para pacientes não diabéticos ⁽⁵⁸⁾.

Uma alternativa bem aceita atualmente para a revascularização do micárdio é a cirurgia de RM sem circulação extracorpórea e que, potencialmente, reduz as complicações isquêmicas perioperatórias, incluindo as neurológicas, em relação à cirurgia convencional. Os estudos clínicos dão particular destaque aos benefício da cirurgia sem CEC em pacientes idosos e com co-morbidades associadas ⁽⁷²⁾.

Atualmente, estão sendo desenvolvidos dois grandes estudos, o BARI 2D e o FREEDOM, os quais foram planejados para responder a boa parte das dúvidas ainda existentes sobre o melhor método e o melhor momento para revascularizar diabéticos com doença coronária multiarterial.

Estudos recentes têm apontado que a progressão da aterosclerose coronariana pode ser mensurada com o uso de técnicas não invasivas, quantificando o teor de cálcio nas artérias e permitindo, de maneira indireta, estabelecer relação com a progressão da aterosclerose coronariana. Essa técnica pode ser estendida a pacientes com arteriopatias diversas e também aos diabéticos. O estudo de Raggi *et al.* sugeriu que uma maior mortalidade nos pacientes diabéticos assintomáticos estava relacionada com uma

quantidade maior de cálcio nas artérias coronárias ⁽⁷³⁾. Em outro trabalho do mesmo autor, demonstrou-se que a progressão aterosclerótica é maior no grupo dos diabéticos que no dos não-diabéticos. Evidenciou-se também que essa progressão tinha relação com eventos como IAM e que o método não-invasivo é bastante adequado para avaliar a progressão ⁽⁷⁴⁾. No estudo de Budoff *et al.*, demonstrou-se, através da tomografia, que as estatinas podem reduzir em até 50% a progressão aterosclerótica. Apesar da cineangiocoronarigrafia ainda ser o padrão ouro para avaliar a progressão da coronária, a tomografia é uma técnica não invasiva muito adequada para avaliar a progressão e correlacioná-la com eventos futuros ⁽⁷⁵⁾.

Numa subanálise do estudo BARI, mostrou-se que o diabetes *mellitus* teve influência sobre o miocárdio sob risco (*jeopardized*) após angioplastia e cirurgia, indicando que o grupo de diabéticos participou com uma incidência maior de miocárdio sob risco após angioplastia que o daqueles que foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Tal condição ocorreu com maior significância entre os grupos até trinta meses após o procedimento. Não se observaram, porém, diferenças significativas no quinto ano após o procedimento ⁽⁷⁶⁾.

Por todas as razões acima apresentadas, iremos estudar a progressão angiográfica da doença coronariana em pacientes diabéticos e não diabéticos que foram submetidos à intervenção cirúrgica e à angioplastia e que seguiram em tratamento não intervencionista (medicamentoso).

Objetivos

Este estudo busca identificar o surgimento e a progressão angiográfica da aterosclerose nas artérias coronárias nativas, nos enxertos arteriais e venosos, e nos segmentos arteriais distais ao procedimento, admitidos como normais no início do estudo em pacientes submetidos às três formas terapêuticas habituais, em um grupo de pacientes diabéticos e não diabéticos. Além disso, busca relacionar a progressão da aterosclerose com os fatores de risco, com o uso de medicamentos e com os principais eventos coronarianos.

Casuística e Métodos

Detalhes do projeto MASS II (*The Medicine, Angioplasty or Surgery Study*), protocolo de estudo, seleção de pacientes e critérios para a inclusão foram publicados previamente ⁽³⁷⁾. O MASS II consiste em um estudo de pacientes com DAC multivascular sintomática - documentada angiograficamente - e isquemia miocárdica - referida através de sintomas ou identificadas por testes ergométricos - e que foram considerados apropriados para a inclusão na pesquisa. A angina de peito foi graduada pela *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) (classe II ou III).

Este estudo foi desenvolvido no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e envolveu a Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica, o Serviço de Hemodinâmica, a Divisão de Cirurgia e demais unidades interligadas para exames e procedimentos. Obteve a aprovação da Comissão Científica do Instituto do Coração, sob o nº. 946/94/56, e da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o nº. 264/94/11.

3.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

No período entre maio de 1995 a maio de 2000, foram cadastrados, em um banco de dados, 20.769 pacientes, os quais foram submetidos à cinecoronariografia por apresentarem suspeitas clínicas de DAC. Desse

total, 18.693 pacientes foram excluídos por não preencherem os critérios específicos do protocolo. Dos 2.076 restantes, adequados para as três formas habituais de tratamento, 1.465 pacientes não foram incluídos por não aceitarem participar de um estudo randomizado. Os 611 pacientes restantes formaram, assim, a amostra do estudo MASS II. Os pacientes só foram incluídos e randomizados quando, cirurgiões, hemodinamicistas ou clínicos concordaram, simultaneamente, quanto à possibilidade de qualquer uma das opções de tratamento. Desse modo, 203 pacientes foram alocados para a revascularização cirúrgica do miocárdio; 205, para a angioplastia e 203, para tratamento clínico.

No estudo MASS II, a realização da cineangiocoronariografia estava programada para o quinto ano de seguimento. Dos 611 pacientes, 392 tiveram cineangiocoronariografia de controle no quinto ano, sendo que 138 pacientes eram diabéticos e 254, não diabéticos.

3.2 CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO

Foram considerados adequados para a inclusão neste estudo aqueles pacientes portadores de DAC com obstrução luminal maior que 70% em pelo menos duas artérias principais, diagnosticada visualmente pela cinecoronariografia. Os pacientes do início do estudo tiveram sua cinecoronariografia analisada por um cardiologista clínico, dois cardiologistas intervencionistas e um cirurgião cardiovascular, os quais foram concordantes quanto à possibilidade de tratamento desses pacientes através de qualquer uma das técnicas para a revascularização do miocárdio. O paciente foi

considerado apto a ser submetido a RCM ou ATC quando portador de condições clínicas e angiográficas e preenchia os critérios previamente estabelecidos em consensos.

Na análise realizada no quinto ano, os filmes da cineangiocoronariografia foram avaliados por três médicos (sendo dois clínicos e um hemodinamicista) e, se não houvesse concordância entre eles em relação ao laudo da cineangiocoronariografia, o filme seria reavaliado por um quarto observador, havendo uma reunião entre eles para consenso do laudo diagnóstico.

3.3 CRITÉRIOS PARA A NÃO INCLUSÃO

Os critérios para a não inclusão fundamentaram-se na presença de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral de instalação recente, angina instável, aneurisma ventricular, que requeressem intervenção cirúrgica, disfunção ventricular com fração de ejeção <45% e intervenções percutâneas ou cirúrgicas prévias. Não foram incluídos pacientes com doenças cardíacas congênitas, doenças valvulares, miocardiopatias e aqueles com impossibilidade de colaborar com o protocolo de estudo ou acompanhamento ambulatorial. Além disso, a presença de estenose de 50%, ou mais, no tronco da artéria coronária esquerda, gravidez suspeitada ou planejada, ou qualquer condição que contra-indicasse os tratamentos percutâneos e cirúrgicos, também determinaram a não inclusão de pacientes. Após terem assinado o termo de consentimento para o estudo, os pacientes foram randomizados e, em seguida, encaminhados para os

tratamentos clínico, cirúrgico ou através da angioplastia. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os termos da declaração de Helsinque.

3.4 INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

Neste estudo, todos os pacientes foram submetidos a um regime terapêutico completo que incluiu: nitratos, aspirina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da ECA, ou uma combinação desses fármacos, a menos que contra-indicados. Inibidores da hydroxymethylglutaryl-coenzima-A redutase também foram prescritos, além da recomendação de uma dieta pobre em gorduras saturadas e carboidratos. Insulina e hipoglicemiantes orais foram prescritos para o melhor controle do diabetes. Todos os medicamentos estavam disponíveis, sem ônus para os pacientes, no Instituto do Coração e eram prescritos massivamente para os três grupos terapêuticos. Os pacientes passavam em consultas trimestrais no primeiro ano de acompanhamento e, a partir do segundo ano, em consultas semestrais. Nessas consultas, eram avaliados do ponto de vista de clínico e laboratorial com o intuito de atingir todas as metas estabelecidas para o controle dos fatores de risco da doença coronariana, de acordo com as recomendações da literatura médica vigente.

Além disso, a intervenção em todas as artérias possíveis foi recomendada aos cirurgiões; contudo, a revascularização equivalente para os dois grupos não era mandatória.

Para os pacientes encaminhados para o tratamento percutâneo, o procedimento estava disponível dentro de três semanas, contadas a partir da assinatura do termo de consentimento. Os recursos utilizados para a terapêutica através de cateter incluíram: *stents*, *laser*, aterectomia direcional e balão. A angioplastia foi realizada de acordo com o protocolo padronizado. Glicoproteína IIb/IIIa não foi usada nesse grupo de pacientes, e o procedimento percutâneo era considerado como sucesso quando a estenose residual era reduzida a <50% do diâmetro luminal TIMI-3.

Para os pacientes encaminhados para a revascularização cirúrgica, o procedimento estava disponível dentro de quatro semanas, contadas a partir da assinatura do termo de consentimento. A revascularização completa seria alcançada se tecnicamente factível e com o uso de todos os recursos, os quais incluíram: veia safena, artérias mamárias, artéria radial ou gastroepilóicas. A técnica cirúrgica foi utilizada de acordo com o procedimento padronizado. O procedimento também incluiu cardioplegia. Não se utilizou técnica cirúrgica sem circulação extracorpórea.

3.5 CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE

A progressão da aterosclerose foi definida, neste estudo, como o aparecimento de uma estenose significativa > 50% em uma artéria admitida como normal no início do estudo, ou em um segmento de um vaso coronariano considerado visualmente como isento de aterosclerose. Também foram considerados como progressão um aumento maior que 20%

em um segmento arterial com estenose prévia ou a oclusão de um vaso com estenose confirmada no início do estudo. A progressão foi avaliada nos pacientes que sofreram intervenção cirúrgica ou via cateter e naqueles do grupo clínico. Não se considerou como progressão a oclusão da artéria coronária nativa revascularizada. O surgimento de uma estenose significativa após a anastomose do enxerto, na artéria nativa, foi considerado como progressão. Não se considerou progressão a oclusão de uma artéria que recebeu intervenção percutânea. Tal decisão está baseada na conhecida modificação da estrutura do vaso e também da placa que recebeu a intervenção. Como se faz rotineiramente, a progressão foi identificada na prática clínica, visto ser dessa forma que, ainda hoje, são decididas as intervenções nos pacientes coronariopatas na prática médica mundial, através da observação visual de médicos hemodinamicistas e cardiologistas clínicos, com experiência na observação de cinecoronariografia seriada.

A progressão foi identificada por três médicos não pertencentes ao estudo (dois clínicos e um hemodinamicista). Caso não houvesse concordância sobre o surgimento de progressão da aterosclerose, o angiograma era avaliado por um outro observador, visando a atingir um consenso através de uma reunião entre os quatro observadores.

Para a identificação do paciente com diabetes *mellitus*, utilizaram-se os critérios propostos pelo *Expert Committee of American Diabetes Association* que recomenda que, para o diagnóstico de diabetes *mellitus*, o paciente deverá apresentar, pelo menos, níveis de glicemia de jejum maior que 126 mg/dl em duas oportunidades ou Teste de Tolerância à Glicose

(GTT) com glicemia maior que 200 mg/dl. Foi necessário reclassificar os pacientes do início do estudo, pois os critérios eram outros em 1995, quando se iniciou o estudo MASS II.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise das variáveis qualitativas, foi aplicado o modelo descritivo através do cálculo das freqüências absolutas e do percentual. As variáveis quantitativas foram analisadas através da observação dos valores mínimos e máximos, com o cálculo das médias e desvios padrão.

Para a análise da hipótese de igualdade de médias entre os dois grupos, utilizou-se o teste t de Student. Além disso, para a comparação entre as proporções, foi utilizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fischer. A diferença entre os grupos foi mensurada pela média do teste de *log-rank*. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%. A análise estatística foi realizada pelo SAS (*Statistical Analysis System*) (SAS Institute, Cary, North Carolina).

Resultados

Dos 611 pacientes randomizados que compuseram a amostra do presente estudo para seguimento clínico a longo prazo, 205 pacientes receberam angioplastia, 203 foram encaminhados para cirurgia e 203 foram tratados clinicamente. O estado vital de todos os pacientes foi concluído em maio de 2005. O tempo mínimo de duração do estudo foi de cinco anos para todos os pacientes. Os grupos terapêuticos constituíram características clínicas e demográficas balanceadas, relacionadas com importantes fatores prognósticos da enfermidade. Assim, os pacientes das três opções terapêuticas foram semelhantes quando relacionados com as condições clínicas, angiográficas, uso de medicamentos, exames laboratoriais, dentre outros aspectos, sendo divididos em diabéticos e não diabéticos, objeto de estudo desta tese (tabela 1). A proporção de diabéticos por tipo de intervenção terapêutica foi: 28,7% no grupo angioplastia; 41,8% no grupo cirurgia e 34,5% no grupo clínico ($p=0,085$), (figura 1), (tabela 2).

Tabela 1 - Características basais dos diabéticos (DM) e não diabéticos (NDM) do estudo MASS II

Características	DM (n=232) %	NDM (n=376) %	p
Idade	60±9	60±2	0,21
Sexo feminino	78 (41,49%)	110 (58,51%)	0,232
Presença de angina	87%	88,1%	0,699
Angina CF II	62,46%	62,5%	0,903
HAS	154 (66,3%)	210 (55,4%)	0,007
Tabagismo (fumante ou ex-fumante)	33%	32%	0,920
Biarteriais	95 (40,9%)	158 (41,6%)	0,850
Triarteriais	137 (59,0%)	221 (58,3%)	0,850
TE (+)	72,9%	72,3%	0,900
Colesterol total	219,2±48,9	222,2±46,4	0,687
LDL (>130 mg/ dL)	61,1%	71,1%	0,016
HDL (<45 mg/ dL)	55%	55,7%	0,885
TG (>200 mg/ dL)	56,83%	57,5%	0,860
Uso de betabloqueador	77,4%	82,58%	0,122
Bloqueador de canal de cálcio	58%	54,6%	0,413
Nitrato	84,9%	83,1%	0,558
IECA	40,2%	29,2%	0,005
Estatinas	84,9%	82%	0,360
Antiplaquetário	95,9%	89,6%	0,022

p: nível descritível de probabilidade; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TE: teste ergométrico; IECA: inibidor da enzima de conversora da angiotensina; LDL: *low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein*; TG: triglicerídios.

Figura 1 - Prevalência de diabetes em pacientes submetidos a cirurgia, angioplastia e tratamento clínico no estudo MASS II

Tabela 2 - Modalidades terapêuticas iniciais em grupo de pacientes diabéticos e não diabéticos no estudo MASS II

Modalidade Terapêutica	Diabéticos (n=232) %	Não diabéticos (n=376) %	p
Angioplastia (%)	60 (25.8%)	131 (34.8%)	0,090
Cirurgia (%)	94 (40.5%)	139 (36.9%)	
Clínico (%)	78 (33.6%)	109 (28.9%)	

p: nível descritível de probabilidade.

Em relação aos óbitos, constatamos, ao longo dos cinco anos, um maior número no grupo dos diabéticos em comparação com o dos não diabéticos, quando submetidos ao tratamento clínico ($p=0,015$), (figura 2).

Em relação à frequência dos principais eventos (infarto agudo do miocárdio, angina necessitando de uma nova revascularização e óbitos), não se observou diferença entre os grupos de diabéticos e não diabéticos quanto aos tipos de intervenção a que foram submetidos (tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Óbitos nos pacientes diabéticos e não diabéticos no estudo MASS II, durante o seguimento de cinco anos

Tratamento	Diabético (n=34)%	Não diabético (n=55)%	p
Clínico	16 (20,5%)	9 (8,3%)	0,015
Angioplastia	9 (15,0%)	12 (9,2%)	0,231
Cirurgia	9 (9,6%)	10 (,2%)	0,515

p: nível descritível de probabilidade.

Tabela 4 - Eventos clínicos nos pacientes diabéticos e não diabéticos no estudo MASS II, durante o seguimento de cinco anos

Tratamento	Diabético (n=72) %	Não diabético (n=98) %	p
Clínico	24 (30,8%)	22 (20,2%)	0,097
Angioplastia	25 (41,7%)	43 (32,8%)	0,236
Cirurgia	23 (24,5%)	33 (23,7%)	0,899

p: nível descritível de probabilidade.

Figura 2 - Frequência de óbitos entre grupos de intervenção com e sem diabetes no estudo MASS II

Dos 611 pacientes randomizados, 392 aceitaram submeter-se a um novo cateterismo após cinco anos de seguimento. Os 219 pacientes restantes não se submeteram ao exame por causas diversas, dentre as quais: recusa em participar do exame, co-morbididades associadas a risco potencial para o paciente ou morte durante o seguimento.

Desse modo, a amostra deste estudo foi composta por 138 pacientes diabéticos (35,2%) e 254 pacientes não diabéticos (64,8%), sendo que 110 pacientes foram encaminhados para o tratamento clínico (28%), 146 para o tratamento através da angioplastia (37%) e 136 para o tratamento cirúrgico

(35%). As características clínicas, laboratoriais e angiográficas dos pacientes que fizeram cateterismo de controle e avaliaram a progressão angiográfica coronariana estão listadas na tabela 5.

Tabela 5 – Características demográficas dos pacientes diabéticos e não diabéticos no estudo da progressão angiográfica coronariana

Características	Diabéticos (n= 138)	Não diabéticos (n= 254)	p
Idade (anos)	60,0 ± 10,1	60,0 ± 9	0,987
Sexo feminino (%)	36,2	27,2	0,062
HAS (%)	65,2	53,5	0,025
Angina (%)	87,7	86,2	0,684
IAM prévio (%)	42,0	46,9	0,360
Biarterial (%)	51,4	44,5	0,187
Triarterial (%)	48,6	55,5	0,187
TE (±) (%)	73,8	72,4	0,812
Laboratório			
Colesterol total (mg/dL)	218,9 ± 44,8	222,1 ± 45,2	0,696
LDL colesterol (mg/dL)	144,9 ± 37,2	149,3 ± 40,1	0,451
HDL colesterol (mg/dL)	37,1 ± 10,8	37,0 ± 9,0	0,758
Triglicerídeos (mg/dL)	202,1 ± 150,1	182,4 ± 87,3	0,981
Uso de medicamentos			
Betabloqueador (%)	74,6	79,1	0,308
Bloqueador de canal de cálcio (%)	62,3	52,0	0,049
Nitrato (%)	85,5	85,0	0,901
IECA (%)	39,1	28,0	0,023
Antiagregante plaquetário (%)	96,4	97,6	0,528
Estatinas (%)	86,2	79,9	0,119

p: nível descritivo de probabilidade; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; TE (±): teste ergométrico positivo; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Nesta amostra, observamos uma significativa concentração de pacientes hipertensos no grupo diabetes ($p=0,025$) e maior uso de IECA ($p=0,023$). Por outro lado, entre os pacientes não diabéticos, observou-se um uso maior de bloqueador de canal de cálcio ($p=0,049$). A distribuição das intervenções nos pacientes diabéticos e não diabéticos está listada na tabela 6.

Tabela 6 - Modalidades terapêuticas dos pacientes no estudo da progressão

Modalidade terapêutica	Diabéticos (n=138)	Não diabéticos (n=254)	p
Angioplastia (%)	43	103	0,090
Cirurgia (%)	57	79	
Clínico (%)	38	72	

p: nível descritível de probabilidade.

A análise da progressão e oclusão angiográfica da doença coronariana revelou semelhança quanto à evolução nos dois grupos de estudos (71% *versus* 73,2%). Mesmo quando separamos a progressão da oclusão, não houve diferença por paciente entre os grupos de diabéticos e o de não diabéticos, assim como não se encontraram diferenças nos territórios das artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita (tabela 7).

Tabela 7 – Progressão angiográfica da aterosclerose coronariana em diabéticos e não diabéticos, durante o seguimento de cinco anos

Progressão		Diabéticos	Não Diabéticos	p
Progressão e Oclusão	Geral (%)	71.0	73.2	0.639
	Território CD (%)	41.3	40.9	0.945
	Território CX (%)	29.0	35.4	0.195
	Território DA (%)	47.8	42.9	0.350
Progressão	Geral (%)	39,1	41,7	0,806
	Território CD (%)	25,4	23,6	0,794
	Território CX (%)	18,1	23,6	0,601
	Território DA (%)	36,2	29,5	0,873
Oclusão	Geral (%)	31,9	31,5	0,806
	Território CD (%)	15,9	17,3	0,794
	Território CX (%)	10,9	11,8	0,601
	Território DA (%)	11,6	13,4	0,873
Eventos clínicos (%)		24,6	22,8	0,687

p: nível descritível de probabilidade; CD: coronária direita; CX: artéria circunflexa; DA: artéria descendente anterior.

A análise da progressão da aterosclerose relacionada com o tipo de tratamento revelou diferenças estatisticamente significativas entre as três modalidades terapêuticas. Assim, os pacientes não diabéticos não exibiram maior progressão da doença em pelo menos uma das artérias, quando comparados entre os tipos de intervenções dos grupos ($p=0,07$), (tabela 8).

Tabela 8 – Progressão da aterosclerose angiográfica coronariana em não diabéticos segundo o tipo de tratamento, durante o seguimento de cinco anos

Tratamento	Não Progressão (n=68)%	Progressão (n=186)%	p
Angioplastia (n=103)	21,2	78,8	0,07
Clínico (n=72)	12,5	87,5	
Cirurgia (n=79)	33,7	66,2	

p: nível descritível de probabilidade.

Por outro lado, a análise feita em pacientes diabéticos revelou que a progressão angiográfica coronariana da aterosclerose foi mais acentuada no grupo terapêutico angioplastia. Nessa análise, a placa que sofreu intervenção terapêutica ($p=0,014$) não foi considerada progressão da estenose (tabela 9), (figura 3).

Tabela 9 - Progressão da aterosclerose angiográfica coronariana em diabéticos segundo o tipo de tratamento, durante o seguimento de cinco anos

Tratamento	Não Progressão (n=38)	Progressão (n=100)	p
Angioplastia (n=43)%	14,2	85,7	0,014
Clínico (n=38)%	21,1	78,9	
Cirurgia (n=57)%	39,3	60,7	

p: nível descritível de probabilidade.

Figura 3 - Incidência de progressão entre diabéticos e não diabéticos nos grupos de intervenção

A progressão por número de vasos em pacientes diabéticos e não diabéticos, segundo o tipo de tratamento e geral, está demonstrada nas figuras abaixo (4, 5, 6, 7).

Quando se avaliou o número de vasos que progrediram angiograficamente comparando cada tipo de intervenção, observou-se que a progressão na angioplastia foi maior do que na cirurgia, no grupo dos pacientes não diabéticos ($p=0,0026$). Quando a mesma análise foi realizada no grupo dos diabéticos, observou-se também uma progressão maior no grupo da angioplastia do que no da cirurgia ($p=0,00001$).

Figura 4 - Incidência de progressão relacionada com o número de artérias - Angioplastia

Figura 5 - Incidência de progressão relacionada com o número de artérias – Cirurgia

Figura 6 - Incidência de progressão relacionada com o número de artérias – Clínico

Figura 7 - Incidência de progressão de artérias - Geral

A análise dos territórios das artérias correspondentes revelou que, nos pacientes diabéticos e com tratamento através da angioplastia, a progressão foi mais acentuada no território da artéria coronária direita e no da artéria descendente anterior ($p=0,047$ e $p=0,042$), (tabelas 10 e 11).

Quando avaliamos o impacto da progressão angiográfica coronariana em pacientes deste estudo com revascularização completa em relação à revascularização incompleta, a presença de diabetes, o tipo de intervenção a que o paciente foi submetido e o território acometido, observamos que ocorreu uma progressão maior nos diabéticos, que realizaram revascularização completa na angioplastia, no território da artéria descendente anterior, em relação aos pacientes que apresentaram revascularização incompleta ($p=0,001$).

Tabela 10 - Progressão da aterosclerose em diabéticos e não diabéticos, submetidos à angioplastia, com progressão no território da artéria coronária direita

	Não Progressão (n= 71)	Progressão (n= 75)	
Diabéticos (%)	35,7	64,3	$p=0,047$
Não diabéticos (%)	53,8	46,2	

p: nível descritível de probabilidade.

Tabela 11 - Progressão da aterosclerose em diabéticos e não diabéticos submetidos à angioplastia, com progressão no território da artéria descendente anterior

	Não Progressão (n= 63)	Progressão (n= 83)	
Diabéticos (%)	30,3	69,7	p=0,042
Não diabéticos (%)	48,5	51,5	

p: nível descritível de probabilidade.

Na procura da relação entre a progressão da doença aterosclerótica e os fatores de risco convencionalmente estabelecidos para a doença coronariana, utilizamos a análise univariada por paciente e observamos que nenhum fator de risco teve correlação com a maior progressão angiográfica da doença coronariana.

Dos 392 pacientes que tiveram cateterismo de controle, 340 (86,74%) apresentaram um certo grau de angina. Dos 392 pacientes, 298 (76,02%) apresentaram progressão da doença e, dentre eles, 252 (84,56%) tinham angina; em 94 (23,97%) pacientes, a doença não progrediu e, dentre eles, 88 (93,61%) tinham angina.

Na análise estatística do impacto da variação dos lipídios do início do estudo ao quinto ano de seguimento, em relação à progressão angiográfica, à presença de diabetes e ao tipo de intervenção, encontramos significância estatística no grupo cirúrgico que apresentou progressão. Os pacientes desse grupo, tanto os diabéticos quanto os não diabéticos, exibiram uma menor queda do nível de colesterol total e LDL colesterol em relação aos

pacientes que não progrediram ($p=0,001$). As outras associações não foram estatisticamente significativas.

Quanto ao uso de medicamentos e à progressão da doença, não houve impacto do uso dos medicamentos sobre a progressão da doença, exceto o dado de que os pacientes que progrediram usaram mais nitrato ($p=0,001$).

O diabetes *mellitus* não teve nenhuma correlação com a progressão da doença quando se realizou a análise multivariada. Quanto à progressão da aterosclerose coronária em relação aos fatores envolvidos, observamos que apenas o diabetes *mellitus* tinha valor significativo nos pacientes submetidos à angioplastia nos territórios da artéria coronária direita e da artéria descendente anterior (tabela 12).

Tabela 12 - Análise multivariada dos fatores envolvidos na progressão da doença coronária por pacientes

Diabetes <i>mellitus</i>	OR-2,82	IC [1,22-6,50]	angioplastia no território da Da
Diabetes mellitus	OR-2,66	IC [1,13-6,26]	angioplastia no território da cd

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Quando a progressão foi observada segundo o tipo de tratamento, encontramos uma progressão menor no grupo cirúrgico; quando analisamos a progressão por tipo de intervenção nos pacientes diabéticos e não diabéticos, observamos uma progressão menor também no grupo cirúrgico

dos diabéticos. Quando se realizou essa análise global do tipo de tratamento por território, também se encontrou uma progressão menor no território da artéria descendente anterior, no grupo cirúrgico ($p=0,002$), (tabelas 13 e 14).

Tabela 13 - Progressão da aterosclerose angiográfica coronária segundo o tipo de tratamento por vasos

Tratamento	Progressão	Não Progressão	
Angioplastia (%)	83,56%	16,44%	
Cirurgia (%)	57,35%	42,65%	$p=0,001$
Médico (%)	76,36%	23,64%	

p: nível descritível de probabilidade.

Tabela 14 - Progressão da aterosclerose coronária segundo o tipo de tratamento no território da artéria descendente anterior por vaso

Tratamento	Progressão	Não Progressão	
Angioplastia (%)	56,85%	43,15%	
Cirurgia (%)	33,82%	66,18%	$p=0,001$
Médico (%)	41,82%	58,18%	

p: nível descritível de probabilidade.

Observamos os vasos dos diabéticos e dos não diabéticos. No grupo dos diabéticos, 34,4% dos vasos apresentaram-se sem surgimento de progressão; 46,61%, com progressão, sendo que se constatou cerca de 18,98% de regressão nesse grupo. Ao se realizar essa análise no grupo dos

pacientes não diabéticos, observamos 33,96% dos vasos sem modificação, 42,5% dos vasos com progressão e 23,49% dos vasos com pelo menos uma regressão ($p=0,0084$), (figura 8).

Quando realizamos a análise univariada da progressão angiográfica coronariana por vaso e não por paciente, como tínhamos analisado previamente em relação aos fatores que podem ter influenciado esse modelo, verificamos que foram significativos os seguintes fatores: o tipo de intervenção, a cirurgia apresentou menor progressão ($p=0,001$), maior progressão no território da artéria descendente anterior ($p=0,002$), os pacientes que não usaram bloqueador de canal de cálcio apresentaram mais vasos com progressão ($p=0,002$), a realização de uma nova angioplastia gerou maior progressão ($p=0,016$), a presença de hipertensão arterial sistêmica ($p=0,041$).

Quando se realizou uma regressão logística múltipla, observou-se que os fatores que influenciaram na progressão angiográfica em coronárias por vaso foram: a presença de hipertensão arterial sistêmica OR 1,33 IC-1,01-1,75 ($p=0,04$), angioplastia em relação ao tratamento cirúrgico OR 4,00 IC 2,86-5,61 ($p=0,0001$), tratamento clínico em relação ao tratamento cirúrgico OR 2,01 IC 1,37-2,95 ($p=0,0004$) e o território da artéria descendente anterior em relação à artéria circunflexa OR 1,76 IC 1,27-2,44 ($p=0,006$). Esses dados encontram-se na tabela a seguir.

Tabela 15 - Análise multivariada para progressão angiográfica coronariana por vaso

Variável	p	OR	IC (95%)
ATC/RCM	0,0001	4,08	2,86 – 5,61
TM/RCM	0,0004	2,01	1,37 – 2,95
DA/Cx	0,0006	1,76	1,27 – 2,44
HAS	0,0415	1,33	1,01 – 1,75

ATC: angioplastia coronariana; RCM: revascularização cirúrgica do miocárdio; TM: tratamento medicamentoso; DA: artéria descendente anterior; Cx: artéria circunflexa; HAS: hipertensão arterial sistêmica; p: nível descritível de probabilidade; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança

Figura 8 - Evolução da aterosclerose por vaso em diabéticos e não diabéticos

Quando avaliamos o grau de obstrução dos pacientes, dividimos da seguinte maneira: 0%, 1-69%, 70-99%, 100%. Os pacientes foram avaliados no início e após cinco de seguimento, tendo-se encontrado aumento das obstruções nos pacientes diabéticos e não diabéticos, aumento que se mostrou homogêneo nos dois grupos (tabelas 16 e 17), (figuras 9 e 10).

Figura 9 - Progressão por nível de obstrução coronariana em vasos de pacientes não diabéticos, durante o seguimento de cinco anos

Tabela 16 - Progressão por nível de obstrução coronariana em vasos de pacientes não diabéticos, durante o seguimento de cinco anos

Grau de obstrução	BASAL	5 ANOS
0%	227 (30,47%)	138 (18,52%)
1-69%	53 (7,11%)	101 (13,56%)
70-99%	397 (53,29%)	254 (34,09%)
100%	68 (9,13%)	252 (33,83%)
Total	745 (100,00%)	745 (100,00%)

p: 0,001

Figura 10 - Progressão por nível de obstrução coronariana em vasos de pacientes diabéticos, durante o seguimento de cinco anos

Tabela 17 - Progressão por nível de obstrução coronariana em vasos de pacientes diabéticos, durante o seguimento de cinco anos

Grau de obstrução	BASAL	5 ANOS
0%	152 (34,23%)	87 (19,59%)
1-69%	25 (5,63%)	53 (11,94%)
70-99%	229 (51,58%)	164 (36,94%)
100%	38 (8,56%)	140 (31,53%)
Total	444 (100,00%)	444 (100,00%)

p: 0,001

Quando avaliamos o número de vasos em pacientes diabéticos e não diabéticos com obstrução maior que 70%, encontramos aumento do número desses vasos tanto nos pacientes diabéticos quanto nos não diabéticos, independentemente do tipo de intervenção a que o paciente tenha submetido (figuras 11 e 12).

Figura 11 - Progressão por número de vasos com obstrução maior que 70% em não diabéticos avaliados por angiografia coronária, seguidos durante cinco anos

Figura 12 - Progressão por número de vasos com obstrução maior que 70% em diabéticos avaliados por angiografia coronária, seguidos durante cinco anos

O número de enxertos por pacientes diabéticos e não diabéticos encontra-se exposto na figura 13; a progressão dos enxertos de mamária e safena encontra-se na figura 14.

Figura 13 - Frequência do número de enxertos em pacientes diabéticos e não diabéticos, no estudo da progressão angiográfica coronária

Figura 14 - Evolução da progressão dos enxertos (diabéticos e não diabéticos) no estudo da progressão, durante o seguimento de cinco anos

A progressão no grupo cirúrgico apresentou algumas características próprias desse grupo, tendo sido encontrada uma progressão maior no território da artéria circunflexa, independentemente do paciente receber como enxerto mamária ou safena no grupo dos pacientes não diabéticos ($p=0,039$).

O grupo cirúrgico dos diabéticos apresentou maior progressão ($p=0,007$) no território da artéria descendente anterior e não utilizou o enxerto de mamária nessa região.

Discussão

5.1 A PROGRESSÃO ANGIOGRÁFICA

A progressão da aterosclerose coronariana, do ponto de vista angiográfico, é muito freqüente na prática clínica, e é utilizada como objetivo primário em vários estudos. Entretanto, o seu significado prognóstico ainda não é muito claro e os fatores de risco que exercem influência sobre ela também são muito incertos ⁽²⁾.

A progressão angiográfica coronariana tem uma relação muito clara com o tempo, independente do número de lesões que o paciente apresenta previamente ^(4,74). Por outro lado, a crítica que se faz aos estudos de progressão se deve ao fato dos pacientes apresentarem reavaliações angiográficas em tempos diferentes, visto que, na maioria das vezes, os pacientes são reestudados quando apresentam sintomas e, normalmente, não existe um padrão no estudo da progressão, o que dificulta a utilização da progressão como um marcador de doença coronariana. No nosso trabalho, programou-se realizar um novo estudo angiográfico no quinto ano do seguimento e acompanhamento dos pacientes que progrediram até o décimo ano do estudo MASS II ⁽⁷⁵⁾.

No estudo de Kramer *et al.*, de 1982, demonstrou-se e reconfirmou-se que a progressão angiográfica coronariana aumenta com o tempo e que é realizada uma segunda reavaliação angiográfica ⁽⁴⁾.

Na avaliação de Kramer, foram estudados 317 pacientes; 69% dos doentes apresentaram pelo menos um vaso com progressão angiográfica, sendo que, no nosso estudo, após cinco anos, pelo menos 71% dos pacientes diabéticos e 73% dos não diabéticos tiveram progressão aterosclerótica em pelo menos um dos vasos. No estudo do Kramer, os pacientes que progrediram eram mais jovens e o tempo foi o fator mais importante para a progressão angiográfica coronariana. Não se conseguiu, nesse estudo, correlacionar a progressão com nenhum fator de risco clássico para DAC; no nosso estudo, o diabetes *mellitus* e os outros fatores de risco clássico também não puderam ser correlacionados com a progressão. Somente a hipertensão arterial foi um fator determinante para a progressão no nosso estudo.

Um grande viés do estudo da progressão é que uma das suas manifestações esperadas é a morte e, quando analisamos os pacientes que participam de estudos da progressão, só avaliamos aqueles que sobreviveram, o que pode subestimar os resultados e ser uma limitação da avaliação da progressão em nossos doentes. No estudo de Waters, diferentemente do CASS, a progressão foi um fator preditor de morte junto com a hipertensão arterial e a fração de ejeção ventricular baixa; entretanto, a angina e o número de vasos comprometidos são fatores preditores da necessidade de revascularização ⁽²⁾. A morte por doença coronariana,

segundo o CASS, está mais relacionada com o número de vasos comprometidos e com a fração de ejeção ventricular esquerda baixa do que com a extensão da lesão, que determina muito mais a deterioração ventricular do que a morte ⁽²⁰⁾. Tanto no estudo de Bamis *et al.*, de 1973, como no estudo POSCH, a mortalidade estava relacionada com uma maior progressão ^(24,42). No estudo POSCH, a progressão está relacionada com a mortalidade global, cardíaca e com o aparecimento de IAM. No nosso estudo, que avaliou a progressão até o quinto ano, continuaremos a partir de então para tentar correlacionar a progressão com o acompanhamento até o décimo ano de seguimento no estudo MASS II.

A regressão é rara nos dados da literatura e ocorre em cerca de 3,2% a 15% dos pacientes, sendo que, no nosso estudo, foi encontrada regressão em 19-23% dos vasos ⁽²¹⁾. Na revisão do estudo CASS, a maioria das regressões representou a resolução de espasmos ou exemplos de trombólise e, por essa razão, nele não se detalhou a regressão, a qual também não teve uma avaliação detalhada na nossa análise em virtude da dificuldade técnica e real que representa sua avaliação.

As dificuldades e a variabilidade interobservador e intra-observador na avaliação visual da progressão angiográfica coronariana são bem conhecidas desde a época do CASS; contudo, ainda hoje, as decisões na prática clínica são tomadas com base nas decisões visuais, englobando a falha interobservador e intra-observador, o que se tentou minimizar no nosso estudo através de reuniões entre os pesquisadores. Num estudo da Detre, demonstrou-se a reprodutibilidade do médico cardiologista em prever a

progressão maior que 30% num segmento coronariano, o que constitui uma capacidade extremamente alta. Validando esse método como uma boa forma de avaliar a progressão angiográfica coronariana e aceitando-se, com base na análise do estudo da Detre, que a progressão da lesão angiográfica pode ser avaliada por um grupo de cardiologistas experientes, é possível avaliar a progressão da lesão acima de 15 % ⁽⁷⁷⁾.

A comparação entre os nossos resultados e os de outros estudos publicados é muito difícil, em especial porque o tempo de realização do segundo cateterismo variou muito entre os estudos, além do fato de nosso trabalho dividi-los em grupo de diabéticos e grupo de não diabéticos, com seguimento de cinco anos. Devemos ressaltar que não encontramos na literatura estudos com esse desenho e essa análise nem, em especial, com pacientes que tenham sido submetidos a intervenção. Um outro dado importante na avaliação desses doentes é a morte, que pode ter ocorrido de forma maior no grupo dos pacientes que progrediram. No estudo MASS II, verificou-se uma mortalidade maior entre os pacientes diabéticos que seguiram cinco anos apenas em tratamento clínico (20,5%), quando comparados com os pacientes que se submeteram a intervenções ($p=0,015$), existindo, pois, a possibilidade de que esses pacientes podem ter tido mais oclusão e mais progressão, o que poderia ter sido minimizado se tivessem sido submetidos a uma intervenção. Acreditamos que, com a publicação do BARI 2D, será possível ter resposta médica à questão: o paciente com diabetes com angina estável pode ser seguido clinicamente ou precisa ser submetido a intervenção cirúrgica ou percutânea.

O tabagismo é um fator de risco importante para a progressão angiográfica coronariana aterosclerótica; entretanto, tanto o nosso estudo como o CASS não conseguiram demonstrar a correlação entre progressão e tabagismo ⁽²⁰⁾.

É extremamente importante separar a análise dos segmentos que progrediram e ocluíram, dado que o mecanismo de progressão é um mecanismo aterosclerótico, enquanto o mecanismo de oclusão é devido a um processo trombótico do ponto de vista fisiopatológico, sendo que nosso estudo concentrou-se especialmente na análise da progressão ⁽⁷⁸⁾.

5.2 A PROGRESSÃO E AS INTERVENÇÕES

O CASS foi um estudo com 780 pacientes em 11 centros e que comparou tratamento clínico com cirurgia de revascularização do miocárdio em pacientes com doença arterial coronariana. Em cinco centros (n=314), foi realizado cateterismo de controle num período entre 42-66 meses após o cateterismo inicial, tendo como critérios de progressão uma lesão maior que 15 % e oclusão como progressão localizada maior que 98%. As lesões foram avaliadas por hemodinamicistas em 13 segmentos, tendo sido observada maior progressão no território da artéria coronária direita e da artéria descendente anterior, resultado que concorda com os dados do nosso estudo ⁽²⁰⁾.

No estudo CASS, a progressão e a oclusão estiveram associadas ao diabetes *mellitus*, nível elevado de colesterol total, localização da lesão e morfologia da lesão. Na nossa análise, não se encontra relação com os fatores risco clássicos para DAC, exceto com a hipertensão arterial sistêmica no início do estudo; quanto ao tipo de intervenção, houve menor progressão no grupo cirúrgico. As manifestações da DAC refletem a progressão das lesões arteriográficas ⁽²⁰⁾.

O número dos segmentos revascularizados apresentavam maior taxa de progressão e oclusão do que os segmentos que não foram revascularizados. A progressão era cinco vezes mais freqüente que a oclusão em segmentos não revascularizados. No estudo CASS, o diabetes estava associado com mais oclusão em segmentos não revascularizados;

porém, não fez parte da nossa análise estudar segmentos revascularizados e, sim, segmentos por enxertos ou não angioplastados.

A relação da progressão com subsequente revascularização foi fraca no estudo de Walters, visto que o paciente fazia cateterismo no início e no vigésimo quarto mês, e era seguido durante 44 meses, não conseguindo, nesse tempo de seguimento, estabelecer correlação com a necessidade de revascularização ⁽²⁾.

A revascularização coronária por ATC ou RCM é usada comumente para alívio de sintomas da DAC, particularmente em síndromes coronarianas agudas. Como a DAC é, de modo geral, uma doença de manifestações silenciosas e evolui de uma forma crônica, a revascularização miocárdica alivia os sintomas da isquemia, mas não previne a progressão da DAC, como se demonstrou no estudo EAST, com fortes evidências de que a revascularização miocárdica não previne nem a morte nem o IAM ⁽⁴⁰⁾.

No estudo do Emory, a progressão foi de 15% no grupo da ATC e de 21% no grupo da RCM. Nesse estudo, a progressão foi responsável por 1/7 dos episódios isquêmicos maiores. Nele, a progressão teve correlação forte com a HAS, LDL pequena e densa e teste ergométrico positivo para isquemia com depressão do segmento ST, não tendo relação com o tipo de intervenção a que o paciente foi submetido. Com esse estudo, podemos concluir, quando analisamos a progressão, que o controle dos fatores de risco clássicos é muito mais importante que o tipo de intervenção que o paciente é submetido. No nosso trabalho, o grupo cirúrgico apresentou uma progressão menor; entretanto, é necessário um tempo maior de seguimento

para avaliar o valor dessa menor progressão do grupo cirúrgico na evolução da DAC, no estudo MASS II e na prática da cardiologia.

Numa metanálise de estudos randomizados comparando cirurgia de revascularização do miocárdio com angioplastia em pacientes multarteriais com doença coronariana, seguidos durante cinco anos (n=3427), demonstrou-se que o risco de morte era 2,3 menor no grupo cirúrgico em comparação com o grupo de intervenção percutânea. Quando a mesma análise foi realizada no oitavo ano de seguimento, o risco de morte no grupo cirúrgico revelou-se 3,4 vezes menor que no grupo angioplastia, o que pode demonstrar que esse fator não protetor da cirurgia em relação à progressão pode ser questionável. Isso justificaria a melhor evolução da cirurgia ^(78,79).

Nessa metanálise três *trials* tinham pacientes diabéticos e eram o EAST, CABRI e o BARI; no quarto ano de seguimento desses estudos, mostrou-se que a cirurgia demonstrava proteção em 8,6 menos número de mortes em cem pacientes tratados ($p < 0,01$) ⁽⁷⁹⁾.

5.3 O DIABETES MELLITUS

A prevalência do diabetes tipo 2 na população em geral é de cerca de 7,9 % na América do Norte, 7,8% na Europa e 7,5% no Brasil. Na população com DAC, é mais alta, chegando a 14 % no *Euro Heart Survey on Diabetes*, em pacientes com angina estável, sendo que 37% desses pacientes têm intolerância a glicose^(80-82,85-89).

Ainda não se sabe se o diabetes tem influência na revascularização em pacientes com angina estável e se CABG é realmente superior a PCI. No EHS-CR, o diabetes não teve influência na incidência de eventos combinados após um ano de seguimento. A incidência foi de 7,3% nos diabéticos e de 6,7% nos não diabéticos; portanto, os diabéticos não apresentavam um pior prognóstico. Entretanto, os diabéticos que apresentavam lesão de tronco da coronária esquerda, lesão da artéria descendente anterior proximal e doenças mais difusas se beneficiavam mais de intervenções cirúrgicas⁽⁸²⁾.

Pacientes com diabetes têm de duas a quatro vezes mais risco de doença cardíaca e AVC que a população comum. O Estudo DCCT/EDIC demonstrou que o controle intensivo da glicose reduzia eventos em 57 % após 17 anos de seguimento e que diminuía a progressão da espessura da camada média e íntima da carótida em relação aos pacientes que eram seguidos em tratamento convencional^(83,84).

O mecanismo de como a glicose influencia o desenvolvimento da placa é muito complexo e ainda não foi claramente resolvido. Sabe-se que há envolvimento dos AGES (*Advanced, Glycation, End products*) e seus receptores RAGES, peptídio C, além do *up regulation* do COX 2, que resulta em pró-inflamação^(83,102-105).

Apesar do risco de DAC em pacientes diabéticos ter caído nos EUA, o nível de hemoglobina glicada não caiu nessa mesma população, no mesmo período, demonstrando que a relação da progressão da DAC não tem a ver, necessariamente, com o nível de glicemia cronicamente e, sim, muito mais com o controle dos outros fatores de risco, como pressão arterial, dos lipídios e do manejo agressivo antitrombótico, como já foi demonstrado pelo UKPDS⁽⁹⁰⁾.

Inúmeros estudos têm mostrado que cerca de 40% dos pacientes diabéticos tipo 2 são subdiagnosticados e que, muito melhor para prever eventos cardíacos que o nível da hemoglobina glicada e a glicemia de jejum, é o valor da glicose pós-prandial após duas horas.

No nosso estudo, não conseguimos correlacionar o diabetes nem o nível de glicemia como fator preditor de progressão. Como também não era objetivo do nosso trabalho, não correlacionamos o nível de hemoglobina glicada e da glicemia pós-prandial com a progressão angiográfica coronariana.

5.4 A PROGRESSÃO NOS DIABÉTICOS COM INTERVENÇÕES

A análise de sete anos do BARI, que comparou pacientes com DAC multiarterial submetidos a RCM *versus* ATC, demonstrou uma sobrevida melhor dos pacientes da RCM em relação aos pacientes da ATC no sétimo ano ⁽⁹¹⁾. Tais dados não tinham sido demonstrados no quinto ano de seguimento, e foram devidos exclusivamente à população diabética, que tinha uma vantagem muito grande da cirurgia em relação à angioplastia.

O grande fator responsável pela melhor evolução da cirurgia nos diabéticos foi o uso de pelo menos um enxerto de mamária, já que, quando se compararam os diabéticos cirúrgicos que receberam apenas enxertos venosos, eles não tinham diferença na sobrevida em relação aos pacientes diabéticos que foram submetidos à angioplastia. No que diz respeito aos não diabéticos, não se demonstraram diferenças de sobrevida na comparação entre os pacientes cirúrgicos e os pacientes da angioplastia, mesmo quando se realizou enxerto de mamária. Esses dados do sétimo ano do BARI coincidem com os dados do nosso estudo, como se demonstrou na análise da progressão angiográfica da doença, os pacientes diabéticos do grupo cirúrgico que receberam a mamária na descendente anterior tiveram menos progressão da doença em relação aos doentes que receberam enxertos venosos no território da artéria descendente anterior. Tais dados confirmam a recomendação de que pacientes diabéticos devem receber o enxerto de mamária na artéria descendente anterior quando vão ser revascularizados cirurgicamente ⁽⁹²⁾.

O estudo de Takenaka *et al.*, de 2002, que comparou pacientes diabéticos e não diabéticos que foram submetidos à angioplastia e seguidos durante cinco anos, demonstrou que os pacientes diabéticos tinham mais progressão e oclusão. Os dados desse estudo são concordantes com o nosso estudo, o qual demonstrou uma maior progressão no grupo dos diabéticos que foram submetidos à angioplastia nos territórios da artéria descendente anterior e da artéria da coronária direita, que são as artérias que apresentam a maior progressão no estudo CASS ^(20,93).

A maior sobrevida do grupo cirúrgico em relação ao da angioplastia se deve aos eventos que ocorreram no seguimento. As diferenças no grau de revascularização completa, reoclusão de artérias dilatadas ou progressão da doença são fatores que contribuíram para o grau de superioridade da cirurgia nos diabéticos. A avaliação de três anos do EAST mostrou que 70% dos segmentos da angioplastia e 87% dos segmentos da cirurgia estavam revascularizados. A progressão da doença em segmentos não tratados é maior nos diabéticos, o que, combinado com a maior reestenose dos diabéticos, resulta em maior quantidade de miocárdio sob risco de isquemia (*jeopardyzed*) no grupo da angioplastia, em pacientes diabéticos, em relação aos revascularizados cirurgicamente, justificando um maior número de eventos nos diabéticos angioplastados em grandes estudos como o ARTS, ERACI II, SOS *trial* e MASS II ^(40,65,75,93).

Na avaliação da patência dos enxertos do estudo BARI, a média dos segmentos angiográficos reestudados foi de cerca de 3,9 anos. Surpreendentemente, não havia diferença na patência do enxerto de

mamária em pacientes diabéticos (89%) e não diabéticos (85%), ou mesmo nos enxertos venosos. Esses dados coincidem com a patência dos enxertos do estudo MASS II ⁽⁹¹⁾.

O grau de revascularização completa pode compensar a progressão angiográfica da doença aterosclerótica coronariana. Isso é comprovado no estudo BARI, já que o benefício é visto e limitado aos pacientes que receberam o enxerto de mamária na artéria descendente anterior. Tal proteção não ocorre no grupo da angioplastia, mesmo que não haja reestenose, já que ocorrem uma maior progressão da doença e ruptura de placa nos segmentos não angioplastados ⁽⁹¹⁾, sendo esses fatores que justificam uma maior progressão do grupo angioplastia, entre os diabéticos, em território da artéria descendente anterior.

Ainda não se publicou nenhum estudo específico que compare a estratégia de revascularização em pacientes diabéticos com doença multiarterial coronária; para isso aguardamos os resultados do estudo BARI 2D e do FREEDOM.

Quando se analisou o estudo do projeto MASS, demonstrou-se que os diabéticos multiarteriais submetidos à cirurgia tiveram melhor evolução clínica que os pacientes diabéticos que não foram submetidos a uma intervenção ⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾.

Apesar de todo o avanço da intervenção percutânea, ainda hoje os dados demonstram que os diabéticos multiarteriais apresentam resultados superiores quando são submetidos à revascularização cirúrgica do

miocárdio, mesmo na era do *stent* farmacológico e com o uso dos inibidores da GP IIB IIIA ⁽⁹⁸⁾.

Acreditamos que, com os resultados do BARI 2D e do FREEDOM, além do seguimento dos pacientes que apresentaram progressão da doença aterosclerótica, consigamos ter uma melhor avaliação da progressão da doença e ter mais clareza sobre a melhor intervenção em pacientes diabéticos multiarteriais.

Conclusões

1. Os resultados deste estudo permitiram concluir que o diabetes *mellitus* não impôs maior progressão da doença aterosclerótica quando se compararam os grupos de pacientes diabéticos e de pacientes não diabéticos da amostra.
2. Numa análise de subgrupos desta amostra, observou-se maior progressão da doença aterosclerótica nos pacientes diabéticos submetidos à angioplastia transluminal coronária, nos territórios da artéria coronária direita e da artéria descendente anterior.
3. Os pacientes submetidos à cirurgia apresentaram uma menor progressão da doença aterosclerótica coronária em relação aos grupos angioplastia e clínico, dentre os pacientes diabéticos.

Anexos

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO: MASS (The Medicine, Angioplasty and Surgery Study) Estudo prospectivo, comparativo e randomizado entre os tratamentos clínico, cirúrgico ou através da angioplastia em pacientes portadores de doença coronária multiarterial.

NÚMERO DO PROTOCOLO: 946/94/56 InCor – HCFMUSP, Aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares sob o n.º 264/94

PATROCINADOR: InCor - HCFMUSP - Fundação E.J. Zerbin

MÉDICO RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

Este termo de consentimento pode conter palavras técnicas que você talvez não conheça. Por favor em caso de dúvida pergunte ao seu médico o significado destas palavras.

NATUREZA E OBJETIVO DESTA ESTUDO

Esta pesquisa foi preparada para avaliar as opções terapêuticas, disponíveis até o momento, para pacientes portadores de angina pectoris e doença arterial coronária estáveis, objetivando conhecer seus benefícios e riscos avaliados após acompanhamento de 5 anos e determinar qual é a melhor opção de tratamento neste grupo selecionado de pacientes.

O melhor tratamento das doenças isquêmicas do coração permanece ainda sem definição quando se focaliza aqueles pacientes que apresentam sintomas anginosos estáveis e função ventricular preservada.

As opções de tratamento desta enfermidade incluem cirurgia de revascularização do miocárdio, angioplastia coronária através de cateteres ou tratamento clínico com administração de medicamentos.

Cada opção terapêutica oferece riscos e benefícios para o paciente. O tratamento cirúrgico, o mais invasivo, tem a proposta de intervir na própria artéria doente e através de uma derivação, ultrapassar a obstrução arterial.

O risco desta intervenção é inerente ao próprio procedimento e o benefício está relacionado a melhor qualidade de vida que o tratamento oferece.

A angioplastia coronária é uma alternativa terapêutica moderna que utiliza várias opções, “via cateter”, onde se inclui: catéter balão, aterótomo, laser, stent, etc. visando, através destes recursos, desobstruir as artérias e permitir o aumento do fluxo sanguíneo e, com isto, a melhor irrigação do sangue ao miocárdio isquêmico proporcionando o alívio dos sintomas.

Os problemas advindos deste procedimento incluem a repetição da angioplastia em outras oportunidades ou insucesso da intervenção determinando a cirurgia emergencial.

O tratamento clínico, o mais simples, tem a vantagem de não ser invasivo e requer a administração continuada de remédios.

Contudo, o tratamento medicamentoso não provou ainda ser seguro em relação a prevenção do infarto e consequentemente a morte. Desta forma os pacientes que forem designados para este tipo de tratamento terá indicação para outras opções de intervenções caso os sintomas forem se agravando.

Assim, esta pesquisa esta sendo realizada para se estabelecer qual a melhor opção terapêutica para pacientes portadores de angina estável e função ventricular preservada.

EXPLICAÇÕES SOBRE O PROJETO DE PESQUISA

Esta pesquisa selecionará pacientes portadores de angina estável e função ventricular preservada, e que, requer uma das 3 opções terapêuticas disponíveis: cirurgia, angioplastia ou tratamento clínico.

Após a seleção de pacientes que preencham os critérios já estabelecidos, os pacientes terão indicação de uma das 3 opções terapêuticas disponíveis, já citadas, e, através de randomização será determinado o tipo de tratamento a ser executado.

Se a indicação terapêutica for cirúrgica o paciente será operado pelo médico chefe do serviço cirúrgico, ou se a indicação for para outras formas terapêuticas será executada pelos responsáveis dos respectivos serviços.

Todos os pacientes terão avaliação trimestral e terão oportunidade de mudar a opção terapêutica caso o tratamento não se firmar como satisfatório.

Durante as consultas o paciente fará entrevista com psicólogos, enfermeiros, nutricionista para avaliação pertinentes e que estão incluídos no projeto de pesquisa. Terá também, exames rotineiros previsto neste estudo, os quais estão incluídos cateterismo cardíaco, TE, laboratório.

DURAÇÃO DA PESQUISA

Este estudo terá duração de 5 anos, com acompanhamento médico e demais profissionais incluídos na pesquisa.

Após 5 anos de seguimento será realizado novo cateterismo cardíaco para avaliação da circulação coronária após a intervenção.

O paciente será sempre informado sobre os exames e medicamentos a serem prescritos. Todavia, poderá recusar parte ou todo o procedimento proposto.

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO PROJETO DE PESQUISA

Por se tratar de terapêuticas múltiplas e conflitantes entre si, objetivamos avaliar todas as opções terapêuticas para tratamento da doença coronária disponíveis até o momento.

Desta forma o resultado final de cada opção terapêutica permanece ainda não estabelecido. Este projeto pretende estabelecer ao final do estudo, qual a melhor opção terapêutica para esta doença.

ALTERNATIVAS

O paciente não é obrigado a participar, desta pesquisa. Pode, além disso, informar ao médico que pretende, decididamente, uma das 3 opções terapêuticas recusando assim participar desta pesquisa, não perde, além disso, o direito de tratar neste hospital.

CONTATOS

Caso o paciente apresente problemas médicos relacionados a enfermidade estão disponíveis médicos e telefones do projeto de pesquisa par orientá-lo.

Médico: Dr. Whady Armindo Hueb/Dr. Paulo Rogério Soares

Telefone: (011) 3069 5032

Bip Interno: (011) 3069 5000 código 312 ou 351

CUSTOS

Não existe custos para participação neste estudo você continuará tendo acesso a exames e consultas rotineiras ou extras previsto no projeto.

Não será feito nenhum pagamento ao paciente pela participação neste estudo.

CONFIDENCIALIDADE

As informações deste estudo serão entregues à MASS (The Medicine, Angioplasty and Surgery Study), patrocinador do estudo, que poderá verificar seu prontuário, o que lhe identificará. O consentimento assinado também poderá ser verificado pelo patrocinador e pelas autoridades locais. Pelo fato da necessidade de liberar informações para estas partes, não garantimos confidencialidade. Os resultados deste estudo podem ser apresentados em reuniões ou publicações entretanto, sua identidade será mantida confidencial nestas reuniões.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/RETIRADA

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Caso você se recuse a participar deste estudo, você não sofrerá nenhuma penalidade ou perderá qualquer benefício que porventura você tenha com seu médico ou instituição.

Caso você queira participar do estudo, você deverá contatar: MASS (The Medicine, Angioplasty and Surgery Study)

Dr. Whady /Dr. Paulo Soares através do telefone: (011) 3069 5032

TÉRMINO

Sua participação neste estudo pode ser encerrado sob as seguintes circunstância:

- Você tenha se mudado para outra área e, portanto, não vai mais se consultar com seu médico;
- Seu médico considera benéfico para sua saúde a sua saída do estudo;
- O patrocinador decida encerrar o estudo;
- As autoridades locais decidam interromper o estudo.

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR NESTE ESTUDO

Li todas as informações mencionadas acima antes de assinar este consentimento. Tive todas as oportunidades de perguntar e obter respostas para minhas dúvidas. Todas as respostas foram satisfatórias. Eu sou voluntário(a) para participar neste estudo.

Estou recebendo uma cópia deste consentimento após ter sido assinado.

Autorizo liberar meus dados médicos ao patrocinador e autoridades locais.

Ao assinar este consentimento, não terei nenhum direito legal pela minha participação neste estudo,

Assinatura do paciente _____ Data ____/____/____

Assinatura de testemunha _____ Data ____/____/____

Assinatura do Médico _____ Data ____/____/____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu,, abaixo assinado, no pleno uso e gozo de minhas faculdades mentais, declaro que:

1. Sou portador(a) de Doença Arterial Coronária, conforme acabo de ser informado(a) pelo(a) meu(minha), médico(a), Dr.(a), e para o que se oferece, dentre outros métodos existentes, opções terapêuticas para doença arterial coronária através do tratamento clínico, angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica
2. Fui informado de que estas opções terapêuticas estão sendo praticadas em vários países do mundo, inclusive na República Federativa do Brasil.
3. Segundo o meu(minha) médico(a), estas opções terapêuticas tem benefício real sobre minha doença não se estabelecendo, todavia, qual a melhor opção para minha doença e conforme dados de literatura médica especializada, outros casos semelhantes obtiveram eficácia satisfatória com qualquer uma das opções.
4. Estou ciente de que serei devidamente informado(a) sobre todos e quaisquer riscos que venham a ser identificados no futuro e aos quais possa estar exposto.
5. Tenho pleno conhecimento de que não me será paga nenhuma compensação financeira em razão de minha participação neste estudo.
6. Tenho pleno conhecimento de que meu(minha) médico(a) será responsável pelo acompanhamento do tratamento, colocando-se inteiramente à minha disposição para prestar todas e quaisquer informações a este relativas, e que venham a ser por mim solicitadas.
7. Tenho plena liberdade de desistir do tratamento a qualquer instante, sem ônus de qualquer natureza, inclusive sem prejuízo de assistência médica integral.
8. Tenho pleno conhecimento de que meu(minha) médico(a) responsável, a seu critério exclusivo, poderá incluir-me ou excluir-me do tratamento,

ainda que sem meu consentimento, se decidir que assim seria mais conveniente para o restabelecimento de minha saúde ou por qualquer outro motivo, inclusive inobservância do tratamento receitado.

9. Tenho pleno conhecimento de que todos os dados obtidos em razão do presente tratamento estarão disponíveis para uso do MASS (The Medicine, Angioplasty and Surgery Study), ou do Ministério da Saúde.
10. Recebi plenas garantias de que será mantido absoluto sigilo a respeito de minha identificação pessoal, bem como dos resultados dos registros hospitalares e de testes laboratoriais, podendo, no entanto, ser publicados, desde que minha identidade não seja revelada.

Considerando plenamente satisfatórias todas as informações prestadas, bem como as respostas às dúvidas por mim suscitadas, voluntariamente aceito este tratamento, assinando o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, juntamente com as testemunhas abaixo assinadas.

São Paulo,

Paciente(ou seu representante legal)

R.G. n.º

C.I.C. n.º

Testemunhas:

1. _____

2. _____

(Aprovado nos termos da Resolução n.º 196, de outubro de 1996, Conselho Nacional de Saúde).

ANEXO B

DADOS INICIAIS

MASS-II

Instituto do Coração - HC FMUSP

PACIENTES RANDOMIZADOS

Nome _____ No | | | | | |

RG | | | | | | | | - | | Médico _____

Fone1: () | | | | | - | | | | | | _____

Fone2: () | | | | | - | | | | | | _____

Fone3: () | | | | | - | | | | | | _____

Endereço _____

Cidade _____ Estado | | | CEP | | | | | | - | | | |

IDENTIFICAÇÃO

Data de nascimento _____/_____/_____

Sexo (Masculino=1, Feminino=2) _____

Raça (Branco=1, Amarelo=2, Negro=3, Mulato=4) _____

Paciente randomizado? (Randomizado=1, Não Randomizado=2) _____

Origem do paciente para o estudo (Cadastro=1, Fila Coronária=2, AB=3, Cons=4, _____)=5

Data da randomização _____/_____/_____

Procedimento randomizado (Angioplastia=1, Médico=2, Cirurgia=3) _____

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Data da avaliação _____/_____/_____

Angina (Sim=1, Não=2). Se sim, indicar o grau (1,2,3,4) _____

IAM prévio (Sim=1, Não=2). _____

ICC (Sim=1, Não=2). Se sim, indicar o grau (1,2,3,4) _____

HAS (Sim=1, Não=2) _____

Diabetes Mellitus (Sim=1, Não=2). _____

Tabagismo (Fumante=1, Ex-fumante há _____ meses=2, Nunca fumou =3) _____

DADOS INICIAIS

MASS-II

Instituto do Coração - HC FMUSP

PACIENTES RANDOMIZADOS**AVALIAÇÃO LABORATORIAL**

Data da avaliação ____/____/____

Coolesterol (mg/dl)**LDL** (mg/dl)**HDL** (mg/dl)**TG** (mg/dl)**Glicose** (mg/dl)**Fibrinogênio** (mg/dl)**Mucoproteínas** (mg/dl)**Hemoglobinas** (g/dl)**Hematócritos** (%)**Reticulócitos** (%)**GECA** (DD=1, DI=2, II=3)**MEDICAÇÃO PRESCRITA****Beta-bloqueador** (Sim=1, Não=2)**Bloqueador de Cálcio** (Sim=1, Não=2)**Antiplaquetário** (Sim=1, Não=2)**Nitratos** (Sim=1, Não=2)**Bloqueador de ECA** (Sim=1, Não=2)**Outros** (Sim=1, Não=2). Se sim, especificar _____

EXAMES INICIAIS MASS-II Instituto do Coração - HC FMUSP PACIENTES RANDOMIZADOS

Nome _____ Nº _____

Data ____/____/____ **ECG** (Alterado=1, Normal=2, Não realizado=9) _____

Se alterado especificar: onda Q=1, BRD=2, BRE=3, ARV=4 _____
 outros (_____) =5 _____

Data ____/____/____ **ECG-AR** (Potencial tardio: Presente=1, Ausente=2, Não realizado=9) _____

Data ____/____/____ **TE** (Pos.c/dor=1, Pos.Assint=2, Neg.Assint=3, Ineficaz=4, Outros=5, Não realiz=9) _____

Data ____/____/____ **TALIU** (Defeito fixo=1, Def. transitório=2, Inconcl. =3, Normal=4, Não realiz=9) _____

Data ____/____/____ **ECOCARDIOGRAMA** (Realizado=1, Não realizado=9) _____

Fração de Ejeção (%) _____

Data ____/____/____ **CORONARIOGRAFI** **Nº do filme** _____
A

Circulação Colateral? (Presente=1, Ausente=2) _____

Classificação (Biarterial=1, Triarterial=2) _____

Vaso
 (DA,D1,D2,DG,CX,M1,M2,CD)

Código (01,03,...,09)

Grau de estenose(%)

**Indicado para ser
 tratado?** (Sim=1, Não=2)

Vaso	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
(DA,D1,D2,DG,CX,M1,M2,CD)					
Código	[] []	[] []	[] []	[] []	[] []
(01,03,...,09)					
Grau de estenose(%)	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
Indicado para ser tratado?	[] []	[] []	[] []	[] []	[] []
(Sim=1, Não=2)					

ANEXO C

ANGIOPLASTIA	MASS-II	Instituto do Coração - HC FMUSP
PACIENTES RANDOMIZADOS		
Nome _____	Nº _____	

ANGIOPLASTIA	Data do 1º procedimento ____/____/____
Vaso ((DA,D1,D2,DG,CX,M1,M2,CD) _____	
Grau de estenose inicial (%) _____	
Tipo de Lesão (A, B1, B2, C) _____	
Técnica utilizada (quadro 2) _____	
Grau de estenose final (%) _____	
Vaso tratado? (Sim=1, Não=2) _____	
Sucesso (Sim=1, Não=2) _____	
Dissecção (Sim=1, Não=2) _____	
Trombo (Sim=1, Não=2) _____	
Oclusão Aguda (Sim=1, Não=2) _____	
Todos os vasos doentes foram tratados? (Revasc. completa=1, Incompleta=2) _____	

COMPLICAÇÕES NA ANGIOPLASTIA	
Óbito na angioplastia* (Sim=1, Não=2) _____	
Infarto agudo* (Sim=1, Não=2) _____	
Cirurgia de emergência* (Sim=1, Não=2) _____	
* Se ocorreu um destes eventos, preencher FICHA DE EVENTOS	
AVC (Sim=1, Não=2) _____	
Outras complicações (Sim=1, Não=2). Se sim, especificar _____	
Número de procedimentos realizados para tratar as artérias propostas _____	

EXAMES PÓS ANGIOPLASTIA	
Fibrinogênio (mg/dl) _____	
Mucoproteínas (mg/dl) _____	
Teste de esforço (Pos.c/ dor=1, Pos.Assint=2, Neg.Assint=3, Ineficaz=4, Outros=5, 9=Não Realiz) _____	
ECG AR (Presente=1, Ausente=2, Não Realizado=9) _____	

MEDICAÇÃO NA ALTA DA ANGIOPLASTIA	
Beta-bloqueador (Sim=1, Não=2) _____	
Bloqueador de Cálcio (Sim=1, Não=2) _____	
Antiplaquetário (Sim=1, Não=2) _____	
Nitratos (Sim=1, Não=2) _____	
Bloqueador de ECA (Sim=1, Não=2) _____	
Outras (Sim=1, Não=2). Se sim, especificar _____	

ANEXO D

CIRURGIA	MASS-II	Instituto do Coração - HC FMUSP
PACIENTES RANDOMIZADOS		

Nome _____ No.

CIRURGIA

Dt Hospitalização ____/____/____ Data da Cirurgia ____/____/____ Data da Alta ____/____/____

Vaso (DA, D1, D2, DG, CX, M1, M2, CD)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Código (01,...,09)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tipo (Safena=1, Mamária=2, Radial=3, Epigástrica=4)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
O trat.indicado foi realiz.? (Sim=1, Não=2)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Todos os vasos doentes foram tratados? (Revasc. completa=1, Incompleta=2)					<input type="text"/>

COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS (período intra-hospitalar)

Óbito* (Sim=1, Não=2)

Infarto* (Fatal=1, Não Fatal=2, Não infarto=3)

* se ocorreu algum destes eventos, preencher FICHA DE EVENTOS

AVC (Sim=1, Não=2)

SBDC (Sim=1, Não=2)

SARA (Sim=1, Não=2)

IRA (Sim=1, Não=2)

Outras (Sim=1, Não=2). Se sim, especificar _____

MEDICAÇÃO NA ALTA DA CIRURGIA

Beta-bloqueador (Sim=1, Não=2)

Bloqueador de Cálcio (Sim=1, Não=2)

Antiplaquetário (Sim=1, Não=2)

Nitratos (Sim=1, Não=2)

Bloqueador de ECA (Sim=1, Não=2)

Outros (Sim=1, Não=2). Se sim, especificar _____

ANEXO E

EVOLUÇÃO

MASS-II

Instituto do Coração - HC FMUSP

PACIENTES RANDOMIZADOS

Esta ficha deverá ser preenchida para todos os pacientes do grupo randomizado a cada 3m no primeiro ano e a cada 6m do 2º ao 5º ano de acompanhamento.

Nome _____ No _____

RG _____ Médico _____

Procedimento (Angioplastia=1, Médico=2, Cirurgia=3) _____

Paciente randomizado? (Sim=1, Não=2) _____

Data da avaliação: ____/____/____

Evolução de quanto tempo? _____

(3m,6m,9m,12m,18m,24m,30m,36m,42m,48m,54m,60m,Fora do previsto=FP)

Se fora do previsto pelo protocolo, motivo da consulta (Angina=1, IAM=2, ICC=3, AVC=4, Outros _____=5) _____

EVENTOS

Óbito* (Sim=1, Não=2). Se sim, indicar a data _____

IAM* (Fatal=1, Não fatal=2, Não IAM=3). Se sim, indicar a data _____

Angioplastia adicional* (Sim=1, Não=2). Se sim, indicar a data _____

Cirurgia adicional* (Sim=1, Não=2). Se sim, indicar a data _____

*Se ocorreu um destes eventos, preencher FICHA DE EVENTOS

SINTOMAS

Angina (Sim=1, Não=2). Se sim, indicar o grau (1, 2, 3, 4) _____

ICC (Sim=1, Não=2). Se sim, indicar o grau (1, 2, 3, 4) _____

AVC (Sim=1, Não=2). _____

IRC (Sim=1, Não=2). _____

Outros (Sim=1, Não=2). Se sim, especificar _____

MEDICAÇÃO ATUAL

Beta-bloqueador (Sim=1, Não=2, Sem Informação=9) _____

Bloqueador de Cálcio (Sim=1, Não=2, Sem Informação=9) _____

Antiplaquetário (Sim=1, Não=2, Sem Informação=9) _____

Nitratos (Sim=1, Não=2, Sem Informação=9) _____

Bloqueador de ECA (Sim=1, Não=2, Sem Informação=9) _____

Outros (Sim=1, Não=2). Se sim, especificar _____

ANEXO F

EVOLUÇÃO - exames	MASS-II	Instituto do Coração - HC FMUSP
PACIENTES RANDOMIZADOS		

	ESQUEMA DE AVALIAÇÃO EVOLUTIVA											
	1º ano				2º ano		3º ano		4º ano		5º ano	
	3m	6m	9m	12m	18m	24m	30m	36m	42m	48m	54m	60m
Avaliação Clínica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Av Laborat, Teste de Esforço		X		X		X		X		X		X
ECG, ECG-AR, TA, ECO, CATE		X [@]										X

[@] O CATE será realizado aos 6 meses apenas para os pacientes que forem submetidos à Angioplastia.

Nome _____ No _____

RG _____ Médico _____

Procedimento (Angioplastia=1, Médico=2, Cirurgia=3) _____

Paciente randomizado? (Sim=1, Não=2) _____

Data da avaliação: ____/____/____

Evolução de quanto tempo? (6m, 12m, 24m, 36m, 48m, 60m, Fora do previsto=FP) _____

Se fora do previsto, motivo do exame (Angina=1, IAM=2, ICC=3, AVC=4, Outros _____=5) _____

EXAMES

____/____/____

Avaliação Laboratorial

Coolesterol (mg/dl) _____ **LDL** (mg/dl) _____

HDL (mg/dl) _____ **TG** (mg/dl) _____

____/____/____ **TE** (Pos.c/dor=1, Pos.Assint=2, Neg.Assint=3, Ineficaz=4, Outros=5, Não realiz=9) _____

____/____/____ **ECG** (Alterado=1, Normal=2, Não realizado=9) _____

Se alterado especificar: onda Q=1, BRD=2, BRE=3, ARV=4 _____

outros (_____) =5

____/____/____ **ECG-AR** (Potencial tardio: Presente=1, Ausente=2, Não realizado=9) _____

____/____/____ **TALIU** (Defeito fixo=1, Def. transitório=2, Inconcl. =3, Normal=4, Não realiz=9) _____

____/____/____ **ECOCARDIOGRAMA - Fração de Ejeção (%)** _____

ANEXO G

EVOLUÇÃO/CATE

MASS-II Instituto do Coração - HC FMUSP

PACIENTES RANDOMIZADOS

Esta ficha deverá ser preenchida para todos os pacientes do grupo randomizado que fizerem Cateterismo de rotina durante a evolução

Nome _____ Nº _____

RG _____ Médico _____

Procedimento (Angioplastia=1, Médico=2, Cirurgia=3) _____

Motivo da realização do CATE (Angina=1, TE +=2, Investigação após novo IAM=3, Escolha do médico=4, Evolução 6m=5, Evolução 5anos=6, Outro _____=7) _____

Se o paciente tem angina, qual é o grau? (1,2,3,4) _____

No caso de angina, data de início dos sintomas? ____/____/____

CORONARIOGRAFIA Nº do filme _____ Data ____/____/____

Circulação Colateral (Presente=1, Ausente=2) _____

Classificação Atual (Biarterial=1, Triarterial=2, Uniarterial=3, Sem lesões=4) _____

Vaso (DA,D1,D2,DG,CX,M1,M2,CD)

Grau de estenose(%)

Vaso Angioplastado(Sim=1, Não=2)

Vaso com Enxerto (Sim=1, Não=2)

Enxerto (Safena=SAF, Mamária=MAM, Radial=RAD, Epigástrica=EPI)

Estenose (pós enxerto)(%)

Lesão Nova(Sim=1, Não=2)

_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Conduta tomada após o resultado da corononariografia (Cirurgia=1, _____

Angioplastia=2, Tratamento médico=3, Outra _____=4)

Referências

- 1) Vigen C, HODIS HN, Selzer RH, Mahrer PR, Mack WJ. Relation or progression of coronary artery atherosclerosis to risk of cardiovascular events - from the monitorial atherosclerosis regression study. *Am J Cardiol.* 2005;95:1277-82.
- 2) Waters D, Craven TE, Lesperance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1993;87(4):1067-75.
- 3) Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation.* 1995;92:2033-5.
- 4) Kramer JR, Matsuda Y, Mulligan JC, Aronaw M, Proudfit W. Progression of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1981;63:519-26.
- 5) Azen SP, Masck WJ, Hemphill LC, Labree L, Shircore AM, Selzer RH, Blankenhorn DN, Nodis HN. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events. *Circulation.* 1996;93:34 -41.
- 6) Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espligulo R, Fredericks S, Kaski JC, Markers of inflamation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation.* 2004;110:1747-53.
- 7) Yamamoto H, Uemura S, Tomodo Y, Fujimoto S, Hashimoto T, Okuchi K. Transcardiac gradient of soluble adhesion molecules predicts progression of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2002;84:249-57.
- 8) Ballantyne CM, Herd A, Stein EA, Ferlic LL, Drinn JK, Gotto AM, Marian AJ. Apolipoprotein E genotypes and response of plasma lipids and progression-regression of coronary atherosclerosis to lipid-lowering drug therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1572-8.

-
- 9) Turbon S, Fuentes F, Ferlic L, Bingach R, Gotto AM, Ballantyne CM, Marian AJ. A prospective study of paraoxonase gene Q/R 192 polymorphism and severity progression and regression of coronary atherosclerosis, plasma lipids levels, clinical events and response to fluvastatin. *Atherosclerosis*. 2002;154:633-40.
 - 10) Cahilly C, Ballantyne CM, Linn DS, Gotto A, Marian AJ. A variant of p. 22phax, involved in generation of reactive oxygen species in vessel wall is associated with progression of coronary atherosclerosis. *Cir Res*. 2000;86:391-5.
 - 11) Lijia C, Chester MR, Redwood S, Huarig J, Leatham E, Kaski JC. Coronary heart disease angiographic stenosis progression and coronary events in patients with "stabilized" unstable angina. *Circulation*. 1995;91:2319-24.
 - 12) Kaski JC, Chester MR, Lifa C, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris the role of complex stenosis morphology. *Circulation*. 1995;92:2058-65.
 - 13) Moise A, Bourassa MG, Thérout P, Talymans Y, Pasternac A, Campeam L, Bois MA, Dyrda I, Daviol PR. Prognostic significance of progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1985;55:941-46.
 - 14) Chen L, Chester MR, Crook R, Kaski JC. Differential progression of complex culprit stenosis in patients with stable and unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:597-603.
 - 15) Mellen PB, Cefalu WT, Herrington DM. Diabetes, the metabolic syndrome and angiographic progression of coronary arterial disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol*. 2006;26:189-93.

-
- 16) Alderman EL, Kip KE, Whitlon PL, Bashare T, Fortin D, Bourossa MG, Lesperance J, Schwartz L, Stadius M. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:766-74.
 - 17) Lichtlen PR, Nikutta P, Jost S, Deckera J, Wiese B, Rafflembeul W. Anatomical progression of coronary artery disease in humans as seen by prospective, repeated, quantitative coronary angiography. Relation to clinical events and risk factors. The INTACT Study Group. *Circulation*. 1992;86:828-838.
 - 18) Chester MR, Chen L, Tousoulis D, Poloniecki J, Koski JC. Differential progression of complex and smooth stenoses within the same coronary tree in men with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:837-42.
 - 19) Gensini GG, Kelly AE. Incidence and progression of coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 1972;129:8127-47.
 - 20) Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chartman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:141-54.
 - 21) Jukema JW, Brischke AVG, Boven AJ, Reiber JHC, Bal ET, Winderman AH, Jansen H, Boerma GJM, Rappard FM, Lie KI. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels – the Regression Growth Elevation Statin Study (REGRESS). *Circulation*. 1995;91:2528-40.

-
- 22) Philips NR, Waters MD, Havel MD. Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation*. 1993;88:2762-70.
 - 23) Bruschke AVG, Kramer JR, Bal ET, Haque IV, Detrano RC, Goormastic M. The dynamics or progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J*. 1988;117:296-304.
 - 24) Buchwald H, Campos CT, Boen JR. Gender-based mortality follow-up from the Program on Surgical Control of Hyperlipidemia (POSCH) and meta-analysis of lipid intervention trials. Women in POSCH and other lipid trials. *Ann Surg*. 1996;224:486-500.
 - 25) Kramer JR, Kitazume H, Pronolfit WL, Matsuda Y, Willians GW, Sones FM. Progression and regression of coronary atherosclerosis. Relation to risk factors. *Am Heart J*. 1983;105:134-44.
 - 26) Sipahi I, Tuzen M, Schoenhgen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C, Crowe TD, Nissen SE. Effects of normal pre-hypertensive and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:202-11.
 - 27) Glaser R, Selzer F, Fanom DP, Laskey WR, Cohen HA, Slater J, Detre KM, Witlensky R. Clinical progression of incidental asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2004;111:143-9.
 - 28) Josenson RS, Otvos JD, Freedman DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. *Am J Cardiol*. 2002;90:89-94.

-
- 29) DAIS Group – Relation between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease. *Circulation*. 2003;107:733-7.
 - 30) Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ, Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesion. *Heart*. 2003;89:1009-13.
 - 31) Kimberis D, Segal B. Coronary disease progression in patients with and without saphenous vein bypass surgery. *Am Heart J*. 1981;102:811-8.
 - 32) Hueb W, Bellotti G, Ramires JAF, Da Luz PL, Pillegi F. Two to eight years survival rates in patients who refused coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1989;63:155-9.
 - 33) Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Neumann J, Hoberg E, Drikam A, Backer F, Gruze M. Regular physical exercise and low fat diet. Effects on progression. *Circulation*. 1992;86:1-11.
 - 34) Erkkila AT, Herrington DM, Mozaffarian D, Lichtenstein AH. Cereal fiber and whole grain intake are associated with reduced progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopause women with coronary artery disease. *Am Heart J*. 1999;150:94.
 - 35) Herrington DM, Reboussi DM, Brosnihan B, Sharp PC, Shumaker SA, Smyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:522-9.

-
- 36) Lakoski SG, Brasnihan B, Herrington D. Hormone therapy, C – reactive protein and progression of atherosclerosis: Data from the Estrogen Replacement on Progression of Coronary Artery Atherosclerosis (ERA) trial. *Am Heart J.* 2005;150:907-11.
 - 37) Nissen S, and REVERSAL investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid – lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2004;291:1071-81.
 - 38) Hsia J, Bitnner V, Trippuli M, Howard BV. Metabolic syndrome and coronary angiographic disease progression the women’s angiographic vitamin and estrogen trial. *Am Heart J.* 2003;166:439-45.
 - 39) The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. Effects pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol.* 1993;72:1031-7.
 - 40) Zhao XQ, Kosuski AS, Barnharart H, Superko HR, King III SB. Prediction of native coronary artery disease progression following PTCA or CABG in the Emory angioplasty versus surgery trial. *Med Sci Monit.* 2003;9:48-54.
 - 41) Casscells W, Hassan K, Vaseghi MF, Siadat MS, Naghavi M, Kirkeeide RL, Hasson MR, Madjid M. Plaque blush, branch location and calcification are angiographic predictors of progression of mild to moderate coronary stenoses. *Am Heart J.* 2003;145:813-820.
 - 42) Bemis CE, Gorlin R, Kemp HG, Herman MV. Progression of coronary artery disease. A clinical arteriographic study. *Circulation.* 1973;42:455-64.

-
- 43) Kaski JC, Chen L, Chester M. Rapid angiographic progression of target and non target stenoses in patients awaiting coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:416-21.
 - 44) Barzilay JL, Kronmal RA, Bittmer V, Eaker E, Evans C, Foster ED. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged > 65 years. *Am J Cardiol*. 1994;74:334-9.
 - 45) Detre KM, Guo P, Holubkov R. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1999;99:633-40.
 - 46) Head J, Fuller JH. International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia*. 1990;33:477-81.
 - 47) Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1995;91:979-89.
 - 48) Barness GW, Peterson ED, Ohmman EM. Relationship between diabetes mellitus and long term survival after coronary bypass surgery with angioplasty. *Circulation*. 1997;96:2551-6.
 - 49) CDC. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes- United States 1988-1994 and 1999-2002. *MMWR*. 2004;53:1066-8.
 - 50) Grundy SM, Benjamin FJ, Burke GL. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-46.

-
- 51) Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999;281:1291-7.
 - 52) Fox CS, Coady S, Sorlie PD. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292:2495-9.
 - 53) Rauch U, Osende JL, FusterV, Badimon JJ, Fayad Z, Chesbro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques:pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med*. 2001;134:224-38.
 - 54) BARI authors. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: The BARI. *Circulation*. 1997;335:1761-9.
 - 55) Feit F, Brooks MM, Sopko G. Long term clinical outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Registry: comparison with the randomized trial. BARI. *Circulation*. 2000;101:2795-802.
 - 56) Niles NW, McGrath PD, Malenka D. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. Northern New England Cardiovascular Disease Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1008-15.
 - 57) Kuntz RE. Importance of considering atherosclerosis progression when choosing a coronary revascularization strategy: the diabetes-percutaneous transluminal coronary angioplasty dilemma. *Circulation*. 1999;99:847-51.
 - 58) Kip KE, Bourassa MG, Jacobs AK. Influence of pre-PTCA strategy and initial PTCA result in patients with multivessel disease: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1999;99:910-7.

-
- 59) Van Belle E, Ketelers R, Bauters C. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow up. A key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation*. 2001;103:1218-24.
 - 60) Newman MF, Kirchner JL, Philips-Bute B. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Eng J Med*. 2001;344:395-402.
 - 61) Leon MB, Popma JJ, Mintz GS, Pichard AD, Satler LF, Kent KM. An overview of US coronary stent trials. *Semin Interv Cardiol*. 1996;1:247-54.
 - 62) Ruygrok PN, Webster MW, de Valk V, van Es GA, Ormiston JA, Morel MA, Serruys PW. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2001;104:2289-94.
 - 63) Ahmed JM, Hong MK, Mehran R. Influence of diabetes mellitus on early and late clinical outcomes in saphenous vein graft stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1186-93.
 - 64) Abizaid A, Kornowski R, Mintz GZ. The influence of diabetes mellitus in acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:584-9.
 - 65) Abizaid A, Costa MA, Centemero M. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation*. 2001;104:533-8.

-
- 66) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1678-87.
- 67) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94:35-43.
- 68) Lansky AJ, Mintz GS, Mehran R. Insights into the mechanism of restenosis after PTCA and stenting. *Indian Heart J*. 1998;50:104-8.
- 69) Berger BP, Alderman EL, Nadel A, Schaff HV. Frequency of early occlusion and stenosis in a left internal mammary artery to left anterior descending artery bypass; Benchmark for minimally invasive direct coronary artery bypass. *Circulation*. 1999;100:2353-8.
- 70) Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM. Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Eng J Med*. 1986;314:1-6.
- 71) Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA, Royse AG. Total arterial coronary revascularization: techniques and results in 3200 patients. *Ann thorac Surg*. 1999;66:2093-9.
- 72) Magee MJ, Dewey TM, Acuff T. Influence of diabetes on mortality and morbidity: off pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:776-80.
- 73) Raggi P, Cooil B, Ratti C, Callister QC, Brindoff M. Progression of coronary artery calcium and occurrence of myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Hypertension*. 2005;46:238-43.

-
- 74) Raggi P, Leslee JS, Berman DS, Callister TR. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1663.
- 75) Hueb W, Soares P, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JAF. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) - a randomized, controlled, clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary disease: one year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004;19:1743-51.
- 76) Kip KE, Alderman EL, Bounassa MG, Brooks MM, Califf RM, Detre KM. Differential influence of diabetes mellitus on increased jeopardized myocardium after initial angioplasty or bypass surgery. *Circulation*. 2002;105:1944-55.
- 77) Detre KM, Kelsey SF, Passamani ER. Reliability of assessing change with sequential coronary angiographic. *Am Heart J*. 1982;104:816-23.
- 78) Crea F, Lanza GA. The elusive link between stenosis severity and the prognosis in stable ischaemic heart disease. *Heart*. 2003;89:961-2.
- 79) Hoffman S, Ten Brook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salen DN, Wong JB. Meta analysis of controlled trials comparing coronary artery bypass graft vs percutaneous transluminal coronary angioplasty-1-8 year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1293-304.
- 80) Fallow GD, Singh J. The prevalence type and severity cardiovascular disease in diabetic and non-diabetic patients. A hatched-paired retrospective analysis using coronary angiography as the diagnostic tool. *Mol Cell Biochem*. 2004;261:263-9.

-
- 81) Turner RC, Millus H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Br Med J*. 1998;316:823-8.
 - 82) Bartnik M, Ryde L, Ferrari R, Malmberg K. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across the Europe. The Euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25:1880-90.
 - 83) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005;353:2643-53.
 - 84) Nathan DM, CachinJ, Cleary P, Orchard T. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2005;348:2294-303.
 - 85) Raza JA, Mohamed A. Current concepts of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2003;89:123-39.
 - 86) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Pawing HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2003;348:383-93.
 - 87) Beckman JA, Creager MA, LibbyP. Diabetes and atherosclerosis. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
 - 88) Bonon RO, Gheorgliade M. The diabetes epidemic a national and global crises. *Am J Med*. 2004;116:2-10.

-
- 89) Takaishi H, Tamiguchi T, Fujioka Y, Ishikawa Y, Yokoyama M. Impact of increasing diabetes on coronary artery disease in the past decade. *J Atheroscler Thromb*. 2005;11:271-7.
- 90) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
- 91) The BARI investigators. Seven year outcome in Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1122-9.
- 92) King III SB. Surgery is preferred for the diabetic with multivessel disease. *Circulation*. 2005;112:1500-15.
- 93) Takenaka S, Nakamura N, Shiode N, Shirota K, Suyama H, Goto Y, Hirao H, Nakazawa Y, Inoue K, Nagamatsu T. Five year angiographic outcome in patients without reestenosis following coronary balloon angioplasty. A comparison between non diabetic and diabetic lesions. *Jpn Heart J*. 2003;7:31-9.
- 94) Hueb W, Soares PR, Oliveira SA, César LA, Jatene A, Ramires JA. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation*. 1999;100:107-13.
- 95) Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P. Five year follow-up of the Medicine Angioplasty or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary disease. *Circulation*. 2007;115(9):1082-9.

-
- 96) Hueb W, Gersh BJ, Costa F, Góis AF. Impact of diabetes on five year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:93-9.
- 97) Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, Lopes N. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in non diabetic subjects with multivessel disease. An analysis from The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASSII). *Circulation.* 2006;114 (1 Suppl):I420-4.
- 98) Lee TT, Feinberg L, Bani DS, Holmes DR. Effect of diabetes mellitus on five- year clinical outcomes after single-vessel coronary stenting. *Am J Cardiol.* 2006;98(6):718-24.
- 99) Gradaus F, Ivens K, Peters AJ, Heering P, Schoebel FC, Grabensee B, Strauber BE. Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1198-202.
- 100) Nakagawa T, Kobayashi T, Avata N, Soto S, Shibol N. Randomized controlled trial of secondary prevention of coronary stenosis in normocholesterolemic patients using pravastatin final 5-year angiographic follow-up of the Prevention of Coronary Sclerosis (HCS) study. *Int J Cardiol.* 2004;97:107-14.
- 101) Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM. Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol.* 1980;46:535-42.
- 102) Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1976;29:396-402.

- 103) Fuster V, Badimon I, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;32:242-52.

- 104) Fuster V, Badimon I, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro JH. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*. 1988;77:1213-20.

- 105) Flugelman MY, Virmani R, Correa R, Yu ZX, Farb A, Leon MB, Elami A, Fu YM, Casscells W, Epstein SE. Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina. A clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state. *Circulation*. 1993;88:2493-500.

- 106) Friedewald VE, Leiter LA, McGuire DK, Nesto RW, Roberts WC. The editor's Roundtable: Diabetes mellitus and coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* (www.AJConline.org) outubro 2006.